Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

# Nikotinsäure und Fibrinolyse

Untersuchungen mit
Nikotinsäure
Nikotinsäure und Heparin
Nikotinsäure, Heparin und Adrenoxyl

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dieter Sellin

aus Hundsdorf

1963

7634

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

# Nikotinsäure und Fibrinolyse

Untersuchungen mit
Nikotinsäure
Nikotinsäure und Heparin
Nikotinsäure, Heparin und Adrenoxyl

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dieter Sellin
aus Hundsdorf

1963

Dekan: Professor Dr.Dr. E. Fröhlich
1. Berichterstatter: Professor Dr. F. K. Beller
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Herrn Professor Dr. med. F.K. B e l l e r

danke ich für das Thema und die vielfältige

Unterstützung,

Herrn Professor Dr. med. H. R o e m e r

für die Arbeitsmöglichkeiten an der Univer-

sitäts-Frauenklinik Tübingen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0004

# Inhalt


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung | 1 - 9 |
| Material und Methoden | 10 - 23 |
| Teil I | 11 |
| Teil II | 12 |
| Teil III | 20 |
| Ergebnisse | 24 - 42 |
| Teil I | 24 - 33 |
| Teil II | 34 - 40 |
| Teil III | 41 - 42 |
| Diskussion | 43 - 79 |
| Hyperkoagulämie im Thrombelastogramm: verlängerte Heparin- und Thrombin-Zeit | 43 |
| Faktoren-Bestimmungen | 45 |
| Nikotinsäure und Heparin: Aufhebung der Hyperkoagulämie Niedrige Dosen fördern, hohe Dosen hemmen die Fibrinolyse | 46 |
| Heparin und Fibrinolyse | 47 |
| Nikotinsäure und Heparin: gesteigerte Gerinnungshemmung ? | 48 |
| Wirkungen des Kombinationspräparates | 49 |
| Reaktive Hyperkoagulämie ? | 49 |
| Stoffwechsel der verabreichten Substanzen | 50 - 52 |
| Nikotinsäure | 50 |
| Heparin | 51 |
| Adrenoxyl | 51 |

Nebenwirkungen der Nikotinsäure 52

Toxicität 54

Untersuchungen mit Nikotinsäure von anderen Autoren 54 - 59

Nikotinsäure-Infusion und Fibrinolyse 54

Nikotinsäure- und Blut-Cholesterin 55

Nikotinsäure und Eisenstoff-wechsel 57

Nikotinsäure und Kohlehydrat-Stoffwechsel 57

Nikotinsäure und Leukopenie 57

Nikotinsäure - Nikotinsäureamid: Blutbild und renale Funktion 58

Die gesetzmässige Reaktionsfolge der Leukocyten 59

Die Gefäss-Reaktion -zentral-nervös 60

Lymphocyten-Vergrösserung nach Nikotinsäure 60

Fibrinolyse ein Nebenbefund ? 61

Leukocyten - Aktivator - Träger 62

Flush und Fibrinolyse 63

Bedingt eine Gefäss-Reaktion die Fibrinolyse ? 63

Fibrinolyse - zentral-nervös ? 64

R E S 64

Leber 64

Ist ein ständiger Nikotinsäure-Blutspiegel bedeutsam ? 65

Wie wirkt Heparin ? 66

Heparin-Fibrinolyse 67

Aktivator und Plasmin-Aktivität 67

Übereinstimmung der Methoden 68

Hypothese der Nikotinsäure-Wirkung 69

Reproduzierbarkeit der fibrinolytischen Aktivität 70

Behandlung mit Nikotinsäure - Heparin (-Adrenoxyl) 71

Nikotinsäure per os 74

Therapeutische Erfahrungen mit Nikotinsäure 75 - 79

Zusammenfassung 80 - 82

Literaturverzeichnis

Tabellen

Abbildungen

## Einleitung

Als Thrombolyse bezeichnet man die Auflösung von Thromben innerhalb der Blutbahn. Unter Fibrinolyse versteht man den fermentativen Abbau von Fibrin-Bildungen: proteolytische Fermente des Blutes führen zu einer aseptischen Verflüssigung von Fibrin-Gerinnseln. Nach einer Hypothese stehen innerhalb der Blutbahn gerinnungsfördernde und fibrinolytische Vorgänge in ständigem Wechselspiel (vergl. Astrup (6) und Copley (22)): unter physiologischen Verhältnissen hält die koagulierende Komponente der fibrinolytischen das Gleichgewicht. Dieses fermentative Gleichgewicht wird durch Acceleratoren und Inhibitoren gesichert.

Ähnlich dem Gerinnungsgeschehen liegt auch dem Ablauf der Fibrinolyse ein Ferment-Aktivierungsmechanismus zu Grunde, bei dem ein im Blute vorhandenes Proferment -das Plasminogen- in die aktive Form -das Plasmin- überführt wird. Plasminogen ist ein Lipo-Proteid mit einem Mol-Gewicht von 141.000 (Shulman et.al.) (93). Aktivatoren spalten nach heutiger Annahme den Lipoid-Anteil ab oder zerstören ihn und überführen damit die inaktive Fermentvorstufe in die aktive Form, das Plasmin. Das Mol-Gewicht des Plasmins ist darum geringer und wird mit 107.000 angegeben. (Shulman et al.) Plasmin

-das fibrinolytisch wirksame Ferment- wird von Inhibitoren inaktiviert.

Im Blute überwiegen nach Sherry et al. (92) die Inhibitoren des Plasmins: Antiplasmin verhält sich zu Plasmin (mindestens) wie 2 : 1. Eine fibrinolytische Aktivität in der Blutbahn muss darum verbunden sein

a) mit einem Abfall der Inhibitoren oder

b) mit einem Anstieg des Plasmins.

Diese Betrachtung steht allen Versuchen voran, therapeutisch fibrinolytische Aktivität medikamentös zur Rekanalisation eines Gefässes zu erzeugen, d.h. manifeste Thrombosen über die Aktivierung des Fermentsystems der Fibrinolyse aufzulösen und damit zu heilen. Eine solche therapeutische Thrombolyse erscheint möglich

I) durch Verminderung der Inhibitoren, die erreicht werden könnte durch ein Pharmakon, das Antiplasmin adsorbiert, zerstört oder seine Bildung hemmt: bislang ist aber keine derartige Verbindung bekannt und die erste Überlegung darum nur als Theorie gerechtfertigt, +)

---

+) von Kaulla (58, 59) beschrieb allerdings eine medikamentöse Hemmung des Antiplasmins durch Neodym, Protaminsulfat und Toluidinblau. Jedoch muss diese Angabe erst noch mit neueren Methoden überprüft werden.

II) durch Aktivierung des Profermentes Plasminogen zu Plasmin. Hierfür wurden verschiedene Möglichkeiten angegeben.

1.) Die Infusion von streptokinase- bzw. urokinase-aktiviertem Plasmin.

2.) Die Injektion oder Infusion von

a) Streptokinase oder
b) Urokinase

3.) Die Verabreichung von Pharmaka, die indirekt eine Fibrinolyse auslösen: Pyrogene (Pyrexal) und Nikotinsäure.

Die unter 1.) angeführte Möglichkeit, eine Thrombolyse zu erzeugen, soll mit dem wirksamen Ferment erreicht werden, während bei Injektion von Streptokinase zunächst der Pro-Aktivator (Astrup) (6), der im menschlichen Blute vorhanden ist, aktiviert wird. Der nun gebildete Aktivator überführt das Plasminogen in Plasmin. (Auf die unterschiedlichen Auffassungen desAktivierungsmodus nach Kline und Sherry und von Astrup soll hier nicht eingegangen werden.) (s. Beller und Nagel (14)). Versuche von Sherry (89) und Sherry und Alkjaersig (90) zeigten, dass es ausserordentlich schwierig ist, plasminogenfreies Fibrinogen herzustellen. Dem entspricht die Beobachtung, dass bei der Gerinnung verhältnismässig grosse Mengen von

Plasminogen an das gebildete Fibrin adsorbiert werden (57). Nach A s t r u p (9) enthält ein Thrombus grosse Mengen von Proaktivator +), und schliesslich konnte nachgewiesen werden, dass Aktivatoren und Streptokinase in Gerinnsel diffundieren. Es ist daher eine von vielen Autoren anerkannte Konzeption, dass infundierte Streptokinase zuerst im Thrombus eine hohe Plasminaktivität hervorruft und zwar bei Konzentrationen, die innerhalb der Blutbahn selbst noch keine fibrinolytische Aktivität auslösen, da das in kleinen Mengen gebildete Plasmin durch Inhibitoren inaktiviert wird. Im Thrombus jedoch herrscht ein inhibitorfreies Milieu. Diese Thrombolyse im Thrombus ("intrinsic mechanism") muss demnach nicht notwendig mit einer Fibrinolyse im Gesamtblut vergesellschaftet sein. Das bewies auch die Hemmung einer Fibrinolyse im Gesamtblut mit ε-amino Capronsäure, nach der eine Thrombolyse ungestört fortschritt. (3). Umgekehrt lässt aber eine Fibrinolyse nicht unbedingt auf eine Thrombolyse schliessen: entscheidend scheint zu sein, ob die Plasmin-Aktivität in das von Inhibitoren freie Gebiet des Thrombus vorzudringen vermag. Von Bedeutung für die Therapie ist allein die Thrombolyse, die Auflösung von Thromben innerhalb der Blutbahn.

---

+) Schon M a c f a r l a n e und B i g g s (73) haben darauf hingewiesen, dass Fibrin fibrinolytisch wirksame Fraktionen adsorbiere; sie würden eine erschwerte Reaktion zwischen Ferment und Inhibitor bedingen.

Die dritte Möglichkeit, die fibrinolytische Aktivität im Gefäss-System zu steigern, ist die Injektion von Lipo-Polysacchariden aus Salmonella abortus equi (Pyrexal) und von Nikotinsäure. Diese Pharmaka greifen nicht wie die Streptokinase direkt in das Plasminogen-Plasmin-System ein. Ihr Aktivierungsmodus muss über eine Zwischenstufe ablaufen, die bis heute noch nicht völlig bekannt ist. In vitro vermag wohl Streptokinase, nicht aber Pyrexal und nicht Nikotinsäure eine Fibrinolyse auszulösen. (Weiner, et al. (105), Imhof et al. (53)). Diese sekundär oder indirekt induzierte Fibrinolyse tritt erst nach einer Latenz-Zeit auf. Das Maximum fibrinolytischer Aktivität im Blute ist nach Pyrexal etwa 90 min. p.i., nach Nikotinsäure etwa 15 min. p.i. erreicht. Wahrscheinlich werden endogene Mechanismen ausgelöst, über die noch sehr wenig bekannt ist.

Weiner (104) sowie Meneghini und Piccinini (76) beschrieben erstmals das Phänomen der Nikotinsäure-Fibrinolyse, das kurz darauf von Imhof et al. (53) bestätigt wurde. Meneghini und Piccinini (76) wiesen durch direkte Beobachtung des Gerinnsels -nach 100 mg Nikotinsäure intravenös-- in der Hälfte ihrer Fälle eine diskrete Fibrinolyse nach (zitiert nach (53)).

Imhof et al. (53) beschrieben eine Total-Lyse im Thrombelastogramm (Thrombelastographie nach Hartert vergl. (54))

in etwas mehr als der Hälfte ihrer Versuche. Ein eigenartiges Phänomen ist die von Imhoff et al. (53) nach Injektion von Nikotinsäure beschriebene Hyperkoagulabilität, welche die Autoren thrombelastographisch (Verkürzung des r-Wertes) nachgewiesen haben. Diese Verkürzung der Reaktionszeit im Thrombelastogramm (TEG) nach Nikotinsäure-Injektionen wurde auch nach Lipopolysacchariden (Pyrexal) (30) und nach Infusion von Streptokinase beobachtet. Folgt jedoch bei Streptokinase-Infusionen dem Stadium der Hyperkoagulämie eine Phase der Hypokoagulämie, bleibt dieses zweite Stadium verminderter Gerinnungsneigung aus nach Pyrexal- und Nikotinsäure-Medikation(vergl. 53, 11, 14). Wie schon bei Versuchen mit Pyrexal durchgeführt (11), lag es daher nahe, auch die Nikotinsäure-Hyperkoagulämie mit Heparin zu verhindern. Immer wieder ist dem Heparin eine Fibrinolyse fördernde, wenn nicht gar fibrinolytische Eigenschaft zugeschrieben worden, wenn diese auch bisher niemals experimentell nachgewiesen werden konnte. (v. Kaulla und McDonald (60, 61) und Halse (42-44)).

## Fragestellung

Obschon Weiner et al. (105) bei der Untersuchung der Recalcifizierungszeit, Heparin-Zeit und Thrombin-Zeit keine Veränderungen fanden, schien es in Anbetracht der in diesem Laboratorium durchgeführten Arbeiten notwendig, mit eigenen

Vergleichswerten die Beeinflussung des Gerinnungssystems durch Nikotinsäure alleine und Nikotinsäure + Heparin zu untersuchen. Dabei schienen folgende Fragestellungen von Interesse:

1.) Ob Nikotinsäure alleine das Gerinnungssystem beeinflusst;

2.) Ob Heparin in den von uns verwandten Systemen fibrinolytisch aktiv ist (Kontrolle);

3.) Ob Heparin und Nikotinsäure sich hinsichtlich der fibrinolytischen Aktivität gegenseitig beeinflussen;

4.) Ob sich Gesetzmässigkeiten hinsichtlich des Auftretens fibrinolytischer Aktivität aus Gerinnungswerten und Nebenwirkungen der Nikotinsäure-Injektionen ableiten lassen;

5.) Ob eine Hypothese der Wirkungsweise der Nikotinsäure aus den gewonnenen Ergebnissen möglich ist.

In einigen Stichversuchen wurde neben der Kombination Nikotinsäure-Heparin ein Abbauprodukt des Adrenochroms (Adrenoxyl) injiziert, ausgehend von der Idee, damit die Nebenwirkung des Nikotinsäure-Flush abschwächen zu können.

Bassen et al. (10) beschrieben nach Nikotinsäure-Injektionen eine kurzzeitige Leukopenie und Braunsteiner und Sailer (19) teilten mit, dass nach Nikotinsäure-Injektionen eine signifi-

kante Vergrösserung der Lymphocyten zu beobachten sei. Aber nicht diese Arbeiten haben uns veranlasst, dem weissen Blutbild nachzugehen, -sie sind uns erst später bekannt geworden-, sondern die Vermutung von Deutsch, Elsner und Kratochwil (26), dass den Leukocyten bei der mit bakteriellen Pyrogenen induzierten Fibrinolyse eine besondere Bedeutung zukommt. Ähnliche Ergebnisse des weissen Blutbildes wurden nach Pyrexal-Injektion von Eichenberger et al. (30) und Hörder und Kickhöfen (48) beschrieben.

Es braucht hier nicht weiter auf die von Hoff beschriebene gesetzmässige Reaktion der Leukocyten hingewiesen werden, die den Gedanken nahelegt, durch Kontrolle des weissen Blutbildes in einfacher Weise Veränderungen im Bereich des vegetativen Systems testen zu können. Änderungen des vegetativen Systems schienen uns bei den deutlichen Nebenwirkungen der Nikotinsäure-Injektion wahrscheinlich.

In vitro - Versuche haben gezeigt, dass Nikotinsäure die Fibrin-Polymerisation verzögert (24). Eine persönliche Mitteilung T. Abe's, er habe mit Nikotinsäure bei in - vitro - Versuchen eine fibrinolytische Aktivität beobachtet, bestimmte uns, zu versuchen, seine Befunde nachzuprüfen.

Die Arbeit gliedert sich für Methoden und Ergebnisse

in drei Teile:

Teil I behandelt die gerinnungs-physiologischen Untersuchungen nach Nikotinsäure, Heparin, Adrenoxyl und entsprechenden Kombinationen.

Teil II beschreibt die Fibrin-Platten-Methode nach Astrup und Müllertz und damit die Fibrinolyse-Ergebnisse sowie die Leukocyten-Verschiebungen.

Teil III stellt Methoden und Ergebnisse der in - vitro - Versuche dar.

## Material und Methoden

Gesunden Probanden im Alter zwischen 19 und 32 Jahren wurden 2 mg Nikotinsäure / kg Körpergewicht injiziert. DieInjektionsdauer wurde mit 2 Minuten konstant gehalten. Die Versuchspersonen (Studenten) waren bis auf drei alle männlichen Geschlechts, da wir durch die periodischen Veränderungen innerhalbi des weiblichen Organismus eine stärkere Beeinflussung desfibrinolytischen Systems und damit unserer Ergebnisse befürchteten.

Heparin wurde anfangs direkt vor der Nikotinsäure-Injektion in einer Dosis von etwa 1.000 I. E. verabreicht, später standen uns Kombinations-Präparate der Firma Helfenberg AG zur Verfügung, die in 5 ccm gelöst enthielten

50 mg Nikotinsäure, 25 mg Rutin und
250I. E. bzw. 500 I. E. bzw. 750 I. E. bzw. 1.000 I. E. $\alpha$-Heparin.

Adrenoxyl (Nordmark-Werke) wurde jeeine Ampulle à 3 ccm (1.5 mg Wirkstoff) unmittelbar nach der Nikotinsäure bzw. Nikotinsäure-Heparin-Kombination verabreicht.

Teil I

Blutproben zur Untersuchung wurden unmittelbar vor der Injektion und 10, 20, 30, 60, gelegentlich auch 15 Minuten nach Beginn der Injektion entnommen. In einzelnen Fällen wurden gleichartige und verschieden zusammengestellte Injektionen innerhalb weniger Tage an der gleichen Versuchsperson vorgenommen. Insgesamt wurden zu Teil I 65 Versuche ausgeführt.

Die Methoden finden sich mit entsprechenden Literaturangaben eingehend dargestellt in Jürgens und Beller: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse (54). Für unsere Untersuchungen wendeten wir folgende Nachweisverfahren an:

1.) Thrombelastographische Messung nach Hartert (Nativblut) (nur für den Null-, 10-, 20- und 60-Minutenwert; der 0-Wert lief nur 60 Minuten und wurde gegen den 60 Minutenwert ausgewechselt, da ein Thrombelastograph die gleichzeitige Untersuchung von nur drei Werten gestattet)

2.) Thrombinzeit

3.) Heparinzeit (bisher vielfach als Heparintoleranztest bezeichnet) nach Marbet und Winterstein.

4.) Recalzifizierungszeit nach Howell

5.) Quickwert (Häkchenmethode, Thrombokinase Geigy)

In einem Versuch bestimmten wir zusätzlich Einzelfaktoren.

6.) Bestimmung der Einzelfaktoren II (Prothrombin), V und VII (Schnellreagenzien der Behringwerke).

7.) Thromboplastin-Generation-Test nach Biggs und MacFarlane.

Teil II

Blutproben wurden unmittelbar vor und 10, 20, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Beginn der Injektion entnommen.

Zur Anwendung kamen:

1.) Thrombelastographie nach Hartert +)

2.) Fibrin-Plattentest nach Astrup und Müllertz (7), modifiziert.

3.) Bestimmung der Leucocyten-Zahl und des Differential-Blutbildes (panoptische Färbung nach Pappenheim) (Müller - Seifert - v. Kress: Taschenbuch der med. -klin. Diagnostik. 1959, 67. A. S. 378/382).

---

+) Es wurde mit zwei Geräten gearbeitet. Der Null-Wert lief 2 Stunden und wurde gegen den 120-min-Wert ausgetauscht.

## Die Fibrin - Platten - Methode

Die Fibrinplatten haben wir nach einem von Diener (27) modifizierten Verfahren hergestellt. Da wir im Laufe unserer Untersuchungen eigene Versuche zur Plattenmethode durchführten, -auf sie gehen wir später ein- soll zunächst das Verfahren Dieners beschrieben werden.

Reagenzien:

a) Veronal-Puffer-Lösung (vergl. Jürgens und Beller (54) S. 377
Der $p_H$ - Wert der Puffer-Lösung wurde mehrfach elektrometrisch überprüft und mit $p_H$ 9.0 bestimmt).

b) Rinderfibrinogen der Behring-Werke (0,6%ige Lösung)

c) Agar - Agar - Lösung (1,5%ige Lösung)

d) Thrombinlösung: (Topostasin (Roche) (3.000 N.I.H. Einheiten).

A. Zusammenstellung des Veronal-Puffers:

Lösung I 0,05 molare HCl

Lösung II Natrium-di-äthyl-barbitursäure (Merck) (Veronal-Natrium)

Veronal-Natrium:

10,3 g/l Natrium-di-äthyl-barbitursäure (Merck 500 538)
gelöst in aqua bidest. (0,04 molar)
+ 5,85 g NaCl.

Lösung I und II werden zusammengegeben:

| | | |
|---|---|---|
| von Lösung I | 43 ml | 0,05 molare HCl |
| von Lösung II | 957 ml | Natrium-di-äthyl-barbitursäure |
| | 1000 ml | Veronal-Puffer (0,2 molar) |

| | |
|---|---|
| (Veronal-Natrium | 0,05 molar |
| HCl | 0,05 molar |
| NaCl | 0,10 molar |
| Gesamtmolarität | 0,20.) |

B. Für die Fibrinogen-Lösung (0,6%) löst man 6 Röhrchen Rinderfibrinogen (1 Röhrchen à 60 mg) in Veronal-Puffer, insgesamt in 10 ml. Am besten gibt man erst 5 ml zu, inkubiert kurz im Wasserbad von 37° C bis die Fibrinogen-Masse aufquillt, und fügt dann die weiteren 5 ml hinzu.

(vergleiche Jürgens und Beller: Seite 372).
Es ist wichtig, stets auf die gleiche Operations-Nummer der Fibrinogen-Packungen zu achten, zumindest innerhalb einer Plattenserie.

C. Die Agar-Agar-Lösung (1,5% - 1,5 g ad 100 ml Pufferlösung) muss 10 min in kochendem Wasserbad erhitzt werden, gegebenenfalls auch etwas länger, bis sie klar geworden ist. Vor dem Giessen der Platten lässt man die Lösung auf 45° C abkühlen.

D. Die Petri - Schalen müssen völlig plan und gleich sein. Sie werden bei 200° C zwei Stunden sterilisiert.

E. Das Giessen der Platten muss auf völlig planer Unterlage durchgeführt werden. Wir verwendeten eine Glasplatte, die mit einer empfindlichen Wasserwaage justiert wurde. Für eine Platte wurden stets 15 ml der Fibrinogen-Agar-Lösung genau abpipettiert und sogleich über den gesamten Boden der Platte verteilt. Die Fibrinogen-Agar-Lösung -stets im Verhältnis 1 : 4 gemischt- neigt dazu, bei Temperaturen unter 45° C zu verklumpen. Das zu vermeiden, empfiehlt es sich, für -z. B. 6 Platten- 80 ml Agar-Agar-Lösung auf 46° C abkühlen zu lassen und 20 ml Fibrinogenlösung erst dann hinzuzugeben, rasch zu mischen und die Platten mit einer 25 ml - Pipette zu giessen, deren Öffnung durch Abschneiden auf 8 mm erweitert wurde. (Die im Beispiel angegebene Fibrinogen-Agar-Lösung reicht für 6 Platten zu 15 ml.)

F. Das Fibrinogen wird mit Thrombin (Topostasin) in Fibrin umgewandelt:

60 ml Veronal-Puffer + 1 Flasche Topostasin
= 50 E/ml Thrombin

Von dieser Lösung werden 2 ml auf die Fibrinogen-Agar-Platte gegeben, wenn sie sich verfestigt hat. Die Platten lässt man genau 2 Stunden mit der Thrombin-Lösung stehen, die dann mit Aqua dest. abgespült wird. Wurden die Platten nicht sofort anschliessend für den Versuch benötigt, wurden sie in den Eisschrank (+ 4° C) gestellt, jedoch nicht länger als 20 Stunden.

G. Das Erhitzen der Platten -nach Lassen (72)- wurde derart modifiziert, dass die Platten 40 Minuten bei 90° C im Brutschrank erhitzt wurden.

## Euglobulin - Fällung und Beimpfen der Fibrin - Platten

Reagenzien:

a) Essigsäure, 1%ig p.a.
b) Natrium-Oxalat, 1,33 %ig p.a.
c) Veronal-Puffer (Behring) $p_H$ 7,6
d) Streptokinase (Varidase - Lederle) (20.000 Einheiten SK).
( 5.000 Einh. Streptodornase).

Die zuuntersuchenden Blutproben wurden bei 4.000 U/min 15 min zentrifugiert, die Plasmen abgehebert und möglichst bald auf die Platte gebracht. Im allgemeinen konnten die Plasmen nicht unmittelbar verarbeitet und auf die Platten beimpft werden, weil die Versuchsbedingungen dafür keine Möglichkeit gewährten. In allen Pausen wurde darum Blut oder Plasma in Eis gelegt.

Von jeder Blutprobe wurden auf die Platte gegeben:

a) Plasma
b) Euglobuline
c) Euglobuline, aktiviert mit Streptokinase.

Die Euglobulin-Fällungen haben wir von Steinhilber (96) übernommen, der das Optimum fibrinolytischer Aktivität bei Euglobulin-Fällungen beobachtete, die bei $p_H$ 5.9 ausgeführt wurden. Hier seien darum nur kurz die Daten für die Fällung zusammengestellt:

| | |
|---|---|
| Zentrifugen-Gläser (50ml) mit aqua bidest füllen | 47,5 ml |
| Essigsäure, 1%, p.a. hinzugeben | 0,425 ml |
| Plasma | 2,5 ml |

Am $p_H$-Meter wird der $p_H$-Wert mit 1-2 Tropfen Essigsäure auf $p_H$ 5,9 eingestellt. Die Fällung wird 15 min bei 2.500 U/min zentrifugiert.

Wiederauflösung und Verdünnungen der Euglobuline entspricht der Methode von Deutsch und Elsner (25).

Die Gläschen wurden sorgfältig mit Fliesspapier ausgetrocknet und die Euglobuline in 1,25 ml Puffer gelöst. Der Puffer wurde zubereitet aus Veronal-Puffer der Behring-Werke ($p_H$ 7.6) und Natrium-Oxalat, 1,33 % p.a., nach dem Verhältnis 9 Teile Veronal zu 1 Teil Natrium-Oxalat. Vor den Beimpfen der Fibrinplatten wurden -entsprechend dem Loch-Test-Verfahren

der Bakteriologie- Test-Löcher mit einem Durchmesser von 6 mm ausgestanzt. Die Schichtdicke der Fibrin-Agar-Platte betrug 2 mm.

a) Das Plasma wurde unverändert auf die Platte gegeben.
b) Von den Euglobulinen, gelöst in 1,25 ml, wurden unmittelbar vor dem Beimpfen 0,25 ml mit 0,75 ml Veronal-Puffer (Behring, $p_H$ 7,6, ohne Natrium-Oxalat) verdünnt und in die vorgestanzten, flüssigkeitsfreien Löcher der Fibrin-Platte pipettiert (je 0,03 ml).
c) Euglobuline, aktiviert mit Streptokinase:

| | | |
|---|---|---|
| Euglobulin-Lösung | 1 | ml |
| + Veronal-Puffer ($p_H$ 7.6) | 1,9 | ml |
| + Streptokinase (300 Einh./ml) | 0,1 | ml |

Puffer und Streptokinase wurden unmittelbar vor dem Beimpfen zu den Euglobulinen hinzugegeben.

Die beimpften Fibrin-Platten haben wir 20 Stunden bei 37° C bebrütet und die Lyse-Hofgrösse als Produkt zweier senkrecht aufeinanderstehender Durchmesser eines kreisrunden Hofes bestimmt. Haben sich die Ergebnisse von zwei gleichartigen Testlöchern unterschieden, wurde der Mittelwert gebildet.

Ein Gespräch mit T. Abe veranlasste uns, unsere Fibrin-Platten zu überprüfen. Abe hatte ebenfalls mit Nikotinsäure gearbeitet, und seine Ergebnisse auf der Fibrinplatte zeigten Kurven mit grösseren Amplituden, als wir sie -auch unter günstigen Versuchsbedingungen- finden konnten. Er glaubte, für die Testung fibrinolytischer Aktivität auf der Platte sei ein $p_H$ - Milieu von $p_H$ 7.4 optimal: entscheidend sei der $p_H$-Wert, weniger die Ionen-Stärke.

Eine Überprüfung des von uns verwendeten Veronal-Puffers ergab elektrometrisch gemessen, ein $p_H$ von 9.0. Daraufhin untersuchten wir, in welcher Weise Puffer-Lösungen, Agar-Agar-Fibrinogen, $p_H$-Wert und lytische Aktivität sich unter-

einander beeinflussen.

Wir setzen eine Puffer-Reihe mit Veronal-Puffer nach Michaelis an (Angabe von Jürgens und Beller (54) S. 378), von $p_H$ 6 bis $p_H$ 9, - 0,1 molar (entsprechend vergl. v. Rauen, Biochemisches Taschenbuch, 1956, Seite 449 ff.)
Bei Zimmertemperatur fielen aber schon nach kurzer Zeit Veronal-Natrium-Kristalle aus, deren Menge sich umgekehrt proportional zur Zahlengrösse des $p_H$-Wertes verhielt, -bei saurerem Milieu traten sie früher auf und waren nach 2 Stunden auch in der Puffer-Lösung von $p_H$ 7.8, nach einigen Tagen in der von $p_H$ 8.0 nachzuweisen.

In $p_H$-Bereichen unter 8.0 wurde daher mit 0,05 molarem Veronal-Puffer, bzw. mit Phosphat-Puffer nach Sörensen, 1/15 molar (Biochem. Taschenbuch Seite 449 ff.)gearbeitet.
An zwei verschiedenen Tagen wurden mit Fibrinogen gleicher Operations-Nummer Fibrinplatten gegossen: das oben angegebene Verfahren wurde nur hinsichtlich der Puffer-Lösung und des $p_H$-Wertes abgeändert. Elektrometrische Messungen hatten ergeben, dass weder Agar-Agar, noch die Fibrinogen-Lösung den $p_H$-Wert der verwendeten Puffer-Lösungen nachweisbar beeinflussen. Fibrinogen löste sich in alkalischerem Milieu zunehmend leichter.
In Anlehnung an Astrup und Sterndorff (8) wurde dem Puffer-Lösungen Natrium-Citrat (0,03 molar) im Verhältnis

1 : 1 beigemischt, (Veronal-Puffer 0,1 molar, Phosphat-Puffer 1/15 molar).

Die Platten wurden mit Thrombolysin, ca. 500 Einheiten (ca. 16.660 Einheiten/ml) und Urokinase, ca. 6 Einheiten, (ca. 200 Einheiten/ml) beimpft und 20 Stunden bei 37° C bebrütet.

Tabelle 1 und Abbildung 1 und 2 zeigen die Ergebnisse. Als Hofgrösse haben wir nur die kreisrunden Ringflächen der Lyse-Zonen nach der Formel $F = \pi r^2$ (in $mm^2$) berechnet; die Fläche des Testloches ist in den Zahlenwerten nicht enthalten. Werte in Klammern bezeichnen weisse Diffusionshöfe, nicht Fibrinolyse-Höfe.

In einem einzelnen Versuch wurde später Urokinase auf Standard-Platten (nicht erhitzt) mit Phosphat-Puffer zwischen $p_H$ 5 und $p_H$ 9. getestet ($p_H$ 9 erreichten wir durch Zugabe einiger Tropfen conc. NaOH). Diese Ergebnisse zeigen Tabelle II und Abbildung I.

Die Platten mit Veronal-Puffer und Natrium-Citrat (1:1) hatten die klarsten Höfe, scharf begrenzt, und eine deutlich trübe, weissliche homogene Fibrin-Agar-Schicht.
Die grossten Höfe jedoch fanden sich auf Phosphat-Platten ($p_H$ 7.8), sowohl auf Standard- wie auch auf erhitzten Platten. Daher verwendeten wir für die Versuche 76 - 84 (siehe später)

Phosphat-Platten $p_H$ 7.8, weil wir diese für die empfindlichsten hielten (die Ergebnisse von Tabelle II waren uns damals noch nicht bekannt; abgesehen davon, liegt aber $p_H$ 7.8 an der oberen Grenze für Phosphat-Puffer, und wir wollten mit noch alkalischerem $p_H$ die Puffer-Kapazität nicht zusätzlich schwächen).
Die Phosphat-Platten ergaben grosse Höfe, auch auf den erhitzten Platten. Sie hatten den Nachteil, nicht allzu deutliche und unscharf begrenzte Höfe aufzuweisen.

Ein Mangel unserer Untersuchungen ist, dass Thrombolysin und Urokinase nicht vergleichend auch auf unseren eingangs beschriebenen Platten ($p_H$ 9.0) getestet wurden. Gegenüber den verwendeten Veronal-Platten mit Veronal-Puffer 0,1 bzw. 0,05 molar) enthält die oben beschriebene Platte neben Veronal-Puffer Salzsäure und NaCl. Das bedeutet, dass diese Platte reicher an Na-Ionen ist und auch Cl-Ionen aufweist.
Spätere Befunde (vergl. Versuch 85) zeigten uns, dass für die Untersuchung von Plasma und Euglobulinen auf fibrinolytische Aktivität sich die eingangs beschriebene Plattenmethode am besten eignet.

Wir neigen daher zu der Vermutung, dass in Abhängigkeit von dem zu testenden Material eine bestimmte Pufferlösung und ein bestimmtes $p_H$-Milieu für den fermentativen Fibrin-Abbau das jeweilige Optimum bedeutet. Wieweit einzelne

Ionen von Bedeutung sind, können wir aufgrund unserer mitgeteilten Ergebnisse nicht beurteilen. In Abbildung I haben wir auf der Abszisse die Ionenstärke von Phosphat-Puffer aufgetragen. Im Gegensatz zu der gängigen Beobachtung, dass höhere Ionenstärke die Fibrinolyse hemme (zitiert nach Jürgens und Beller (54) S. 372), fanden wir mit zunehmender Ionen-Stärke grössere Höfe. (Allerdings sind uns selbst weder die optimalen Ionenstärken noch Grenzwerte gegen oben oder unten bekannt).

Teil III

Wie in den vorangegangenen Untersuchungen wendeten wir an:

1.) Thrombelastographie nach Hartert

2.) Thrombinzeit

3.) Recalcifizierungszeit nach Howell

4.) Quick-Wert (Häkchenmethode, Thrombokinase (Geigy)

5.) Fibrin-Plattentest (genaue Beschreibung siehe Methoden, Teil II)

6.) Bestimmung der Leukocyten-Zahl und des Differential-Blutbildes (Müller-Seifert-v. Kress. Taschenbuch d. med. klin. Diagnostik, 1959, 67. Auflage, Seite 378/386).

ad 1) In die Küvette wurden zuerst

a) 0,12 ml NaCl (0,9%)

b) 0,12 ml Nikotinsäure (conc., $p_H$ 7.0)

c) 0,12 ml Adrenoxyl

pipettiert und dann 0,24 ml Blut hinzugefügt. Das Blut wurde -wie immer- mit konuslosen $V_2A$-Stahl-Nadeln entnommen und in eisgekühlten, siliconierten Gläschen aufgefangen. Ausserdem haben wir 5 ml Blut mit 2,5 ml physiol. Kochsalz-Lösung gemischt, die eine Einheit Heparin bzw. 1 I. E. Heparin + 0,2 mg Nikotinsäure enthielt. Das bedeutete, 0,13 I. E. Heparin/ml der Mischung bzw. 0,13 I. E. Heparin und 0,026 mg Nikotinsäure/ml der Mischung oder eine Nikotinsäure-Konzentration von 2,6 mg %. Das deckt sich annähernd mit den Nikotinsäure-Blutspiegel-Untersuchungen Imhofs (53), der Maximalwerte von 2 mg % fand. 0,36 ml dieser Mischungen wurden in eine Küvette pipettiert und im Thrombelastographen untersucht.

ad 2), 3) und 4) Die Gerinnungsansätze wurden wie folgt zusammengegeben:

0,1 ml aqua dest. bzw. NaCl (0,9%)
bzw. Veronal-Puffer ($p_H$ 7,0)
bzw. Imidazol-Puffer ($p_H$ 7,0)
(Biochem. Taschenbuch, S. 449 ff).

+ 0,1 ml Plasma

+ 0,1 ml Test-Thrombin
bzw. Calcium-Chlorid
bzw. Thrombokinase.

Konzentrierte Nikotinsäurelösung: aus reinem Nikotinsäure-Pulver und aqua bidest. setzten wir eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung an, filtrierten und brachten die wasserklare Lösung am $p_H$-Meter von $p_H$ 3.4 mit Imidazol-Puffer ($p_H$ 7.0) auf $p_H$ 7.0. (5 ml gesättigter Nikotinsäure-Lösung mussten mit 11,5 ml Imidazol—Puffer verdünnt werden). Mit dieser "konzentrierten Nikotinsäure-Lösung" setzten wir eine Verdünnungsreihe an mit aqua dest., bzw. NaCl (0,9%) bzw. Veronal-Puffer ($p_H$ 7) bzw. Imidazol-Puffer ($p_H$ 7,0), wiefolgt:

| Nikotinsäure-Lösung (ml) | | Verdünnungssubstanz (ml) |
|---|---|---|
| 0 | + | 2,5 |
| 0,1 | + | 2,4 |
| 0,5 | + | 2,0 |
| 1,0 | + | 1,5 |
| 1,5 | + | 1,0 |
| 2,0 | + | 0,5 |
| 2,5 | + | 0,0 |

ad 5) Die Fibrinplatten wurden mit den oben angegebenen Verdünnungen beimpft, mit conc. Nikotinsäure, mit Nikotinsäure aus Ampullen, die für die Injektionen verwendet wurden, mit Heparin, Adrenoxyl und mit Gemischen der Nikotinsäure-Verdünnungen mit Plasma, die sofort und nach dreistündiger Inkubation bei 37° C auf die Platten bimpft wurden.

ad 6) Leukocyten-Zählungen und auch die Blut-Ausstriche

nahmen wir jeweils aus den verdünnten Lösungen vor:

| | | | |
|---|---|---|---|
| a) Blut | : | NaCl (0,9%) | wie 2 : 1 |
| b) Blut | : | NaCl + Heparin | wie 2 : 1 |
| c) Blut | : | NaCl + Heparin + NS | wie 2 : 1 |
| d) Blut | : | Nikotinsäure conc. | wie 2 : 1 |

Für die Leukocyten-Zählungen mit Ausstrich benützten wir Citrat-Blut ( 9 : 1), da die Mischungen 24 Stunden im Thermostaten bei 37° C inkubiert wurden.

Gleichzeitig wurden entsprechende Ansätze mit Nativblut inkubiert.

## Ergebnisse

Die Untersuchungen des Gerinnungssystems nach Injektion von Nikotinsäure führen bei den einzelnen Versuchspersonen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Schwankungsbreite ist so gross, dass die Bestimmung und Angabe von Mittelwerten den Kurven-Verlauf eines Einzelversuchs nur noch bedingt erkennen lässt. Das bestätigte uns auch T. Abe. Es erscheint daher zweckmässig, auch die Einzelergebnisse tabellarisch zusammenzufassen; nur für Teil I haben wir auch vergleichsweise am Schluss Mittelwerte angefügt. (Die Mittelwerte sind in "Arzneimittel-Forschung" (drug research) 10, 758-763 (1960) bereits mitgeteilt worden).

Den empfindlichsten Nachweis fibrinolytischer Aktivität scheint uns das Thrombelastogramm zu erbringen: je kürzer die Lyse-Zeit, desto grösser die fibrinolytische Aktivität. Die Lyse-Zeiten bestimmten wir als die Zeiten, die von Gerinnungsbeginn, bei einer Amplitude von einem 1 mm (Ende des r-Wertes, Beginn des K-Wertes) bis zum Zusammengehen der Amplitude auf wieder 1 mm, sich auf dem Film ausmessen liessen.

T e i l I

Die Verschiedenartigkeit der verabreichten Dosen von Nikotinsäure, Heparin, Adrenoxyl und Nikotinsäure-Kombinationen bestimmte die Anordnung unserer Ergebnisse. Der Übersichtlichkeit wegen sei sie aufgeführt:

| Verabreichte Dosis | Zahl der Einzelversuche |
|---|---|
| a) Nikotinsäure (2mg NS/kg KG) | 10 |
| b) Heparin (mehr als 1.000 I. E.) | 3 |
| c) Heparin (1.000 I. E.) | 3 |
| d) Adrenoxyl ( 1Ampulle à3c cm = 1,5 mg Wirkstoff) | 1 |
| e) Nikotinsäure + Heparin (mehr als 1.000 I. E. 2 mg NS/kg KG) | 8 |
| f) Nikotinsäure + Heparin ( 1.000 I. E. und weniger als 1.000 I. E. 2 mg NS/kg KG) | 7 |
| g) Nikotinsäure + Adrenoxyl (1 Amp. à 3 ccm 2 mg NS/kg KG) | 3 |
| h) Adrenoxyl + Heparin (Heparin 2.000 I. E. 1 Amp. à 3 ccm) | 1 |
| i) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 I. E. Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm, 2 mg NS/kg KG) | 8 |
| k) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin weniger als 1.000 I. E. Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm, 2 mg NS/kg KG) | 4 |

Insgesamt wurden zu Teil I 65 Versuche ausgeführt, die aber

wegen abweichender Versuchsbedingungen nicht alle berücksichtigt werden konnten.

zu d) und h) begnügten wir uns mit Stichversuchen an einer Versuchsperson, von der uns aus vorangegangenen Nikotinsäure - Versuchen bekannt war ( V 1, V 21, V 31), dass sie über ein leicht aktivierbares fibrinolytisches System verfügte.

Verabreichung einzelner Präparate:

a) Nikotinsäure ( 2 mg NS/kg KG). Aus den Tabellen der thrombelastographischen Ergebnisse geht hervor, dass nach Nikotinsäure 10 min und 20 min nach der Injektion der r-Wert verkürzt ist, der K-Wert zuweilen verlängert, aber auch verkürzt sein kann, die Thrombus-Festigkeit (m/Epsilon) jedoch regelmässig erniedrigt ist.
Statistisch signifikant sind nur die Verkürzung des r-Wertes 10 min nach der Injektion und die Erniedrigung des Epsilon-Wertes 20 min nach der Injektion.
Die Thrombinzeit lässt eine geringfügige Verlängerung besonders 10 min p.i. erkennen. (Nur in Versuch 59 zeigt den längsten Wert die 30 min Probe.) Statistisch ist die Verlängerung der Thrombin-Zeit nicht zu sichern.
Quick-Wert und Recalzifizierungszeit bleiben unbeeinflusst, entsprechend ebenso die Faktoren II, V, VII und nach dem Thromboplastin - Generation-Test auch die Faktoren VIII

und IX. (Die Faktoren II, V und VII wurden in einem Versuch (V 4) getestet, der keine fassbare fibrinolytische Aktivität zeigte, und die Faktoren VIII und IX in einem Versuch ( V 9), der erst nach 16 Stunden zu einer Lyse im 15 Min.-Wert führte.)

b) Heparin (mehr als 1.000 Einheiten)
Ein Vergleich der Ergebnisse dieser drei Versuche (V 33 - weibl. Versuchsperson) zeigt, wie unterschiedlich einzelne Individuen auf nahezu gleiche Heparin-Dosen ansprechen: das geht aus den thrombelastographischen Werten (Verlängerung von r und K, Erniedrigung des Epsilon-Wertes) hervor und aus Thrombin, - Heparin- und Recalzifizierungszeit, die mehr oder weniger verlängert sind, während der Quick-Wert praktisch unbeeinflusst bleibt.

c) Heparin (1.000 I. E.)
Diese drei Versuche sind -entsprechend der niedrigeren Dosis- ein weniger ausgeprägtes Abbild der unter b) besprochenen Reihe.

d) Adrenoxyl i.v. (1,5 mg Wirkstoff)
sollte zeigen, ob und welche Beeinflussung des Gerinnungssystems erfolgte und ob Adrenoxyl eine Fibrinolyse induziere. Wie aus den thrombelastographischen Werten hervorgeht, ist eine eindeutige Beeinflussung des Gerinnungssystems nicht nach-

zuweisen. (Die Verkürzung im 60 min - Wert beruht auf einer unvollkommenen Abnahme-Technik für diese Probe). Die geringfügigen Schwankungen, besonders des Recalzifizierungstestes, liegen durchaus noch innerhalb der Fehlerbreite. Eine Fibrinolyse trat nicht auf.

Kombination zweier Präparate

e) Nikotinsäure und Heparin (mehr als 1.000 I.E.)
Die thrombelastographischen Ergebnisse zeigen eine überaus wechselnde Heparin-Empfindlichkeit der einzelnen Probanden bei nahezu gleicher Dosierung.
Nur für die Versuche 22, 23 (vergl. Abb. 11) und 24 wurden auch die üblichen Gerinnungstests ausgeführt, die eine deutliche Verlängerung der Thrombinzeit erfassen liessen, ebenso eine Verlängerung der Heparin-Zeit, die aber in zwei Versuchen nach 600 sec noch keine festen Gerinnsel aufwies und nicht länger beobachtet wurde. Auch die Recalzifierungszeit ist um rund 150% der Norm verlängert und ist 60 min p.i. noch nicht wieder auf den Ausgangswert abgesunken. Fast unbeeinflusste Werte zeigte die Quick-Zeit. Eine Fibrinolyse konnte bei 8 Versuchspersonen nur dreimal nachgewiesen werden.

f) Nikotinsäure und Heparin (1.000 I.E. und weniger)
Diese Versuchsreihe zeigt nur unwesentlich verlängerte

r-Zeiten im Thrombelastogramm und damit eine Beseitigung der Hyperkoagulabilität (die auffallend verkürzten Werte bei den 60 min Proben in V 64 und V 65 beruhen auf einer unvollkommenen Abnahmetechnik), die K-Werte sind regelmässig verlängert, die Thrombus-Festigkeit ($m_{\leq}$) ist teilweise weitgehend gemindert und eine Fibrinolyse trat in 5 von 7 Fällen auf.

Die merkwürdigen Lysezeiten in V 63 können wir nicht erklären: es handelte sich um die gleiche Versuchsperson wie in V 17. Thrombin-, Heparin- und Recalzifizierungszeit sind mässig verlängert, der Quick-Test bleibt unbeeinflusst. Statistisch signifikant sind der verlängerte r-Wert und K-Wert 20 min p.i. und der erniedrigte Epsilon-Wert 10 und 20 min nach der Injektion.

g) Nikotinsäure und Adrenoxyl (1 Amp. à 3 ccm = 1,5 mg Wirkstoff) haben an zwei Versuchspersonen zu überraschend schneller Wiederauflösung der Gerinnsel, deutlicher Verkürzung des r-Wertes, verlängertem K-Wert und starker Erniedrigung des Epsilon-Wertes geführt.

V 36 und V 39 (Abb. 12) wurden innerhalb von 48 Stunden an der gleichen Versuchsperson durchgeführt: bemerkenswert ist die gesteigerte Wirkung der zweiten Injektion. Dem gegenüber sind die Gerinnungswerte unauffällig: die Thrombinzeit ist nichtssagend gleichbleibend, die Heparinzeit neigt

eher zu einer Verkürzung statt einer Verlängerung, und auch den Ergebnissen der Recalzifizierungszeit mag man diese Tendenz ablesen. Andererseits sind diese Schwankungen, auch die Verkürzung des Quick-Wertes, zu gering und nur bei der einen der beiden Versuchspersonen aufgetreten, als dass ihnen besondere Bedeutung zugemessen werden dürfte.

h) Ein Stichversuch mit Adrenoxyl und Heparin (2.000 I. E.) an der gleichen Versuchsperson wie bei V 27 und V 38 zeigt bei Vergleich der thrombelastographischen Ergebnisse mit V 27 keine wesentlichen Unterschiede. Auch Thrombinzeit, Heparin-Zeit und Quick-Wert haben einen annähernd gleichen Verlauf, während die Recalzifizierungszeit stärker verlängert und im 60 min Wert auffallend verkürzt ist. Eine fibrinolytische Aktivität ist nicht aufgetreten.

Kombination von drei Präparaten

i) Nikotinsäure + Adrenoxyl + Heparin (mehr als 1.000 I. E.) Die unter g)beschriebene gesteigerte fibrinolytische Aktivität war auch dann zu beobachten, wenn der Kombination Nikotinsäure-Adrenoxyl Heparin zugefügt wurde. Allerdings lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass Heparin in Mengen über 1.000 I. E. nicht immer fördernd die Fibrinolyse beeinflusst. Die Gerinnungswerte decken sich mit

den Befunden ohne Adrenoxyl (vergl. e)). Auffallend ist auch hier wieder die wechselnde Heparin-Empfindlichkeit.

k) Die Kombination Nikotinsäure + Adrenoxyl + Heparin (weniger als 1.000 I.E.) scheint uns die günstigsten Ergebnisse hinsichtlich der Aktivierung des fibrinolytischen Systems zu versprechen.

Die Hyperkoagulämie wird vermieden (der verkürzte r-Wert bei der ersten Probe des V 28 dürfte ein Artefact sein), wenn sie auch im 60 min - Wert nach unseren Befunden leicht angedeutet erscheint. K ist nach der Injektion regelmässig verlängert, die Thrombus-Festigkeit deutlich gemindert und die Lyse--Zeiten sind verhältnismässig kurz: überraschend ist die gesteigerte Aktivität im 20 min - Wert und auffallend, dass zweimal 60 min p.i. noch eine Lyse aufgetreten ist.

Vermutungen, die sich uns aufgrund von Einzelversuchen aufdrängten, hofften wir, in Mehrfach-Versuchen an der gleichen Versuchsperson zu klären. Es werden nur die thrombelastographischen Ergebnisse einander gegenüber gestellt.

Die unterschiedliche Heparin-Empfindlichkeit (vergl. besonders die Versuchsreihen unter e) und i)) liessen eine Potenzierung der Heparin-Wirkung durch die Nikotinsäure möglich erscheinen. Nur in einem Fall von drei Untersuchungsreihen war nach

Injektion des Kombinations-Präparates verlängert, gegenüber den Ergebnissen nach Injektion von Heparin allein. (V 32 und V 33 -weibl. Versuchsperson).

In drei Fällen konnten Versuche mit Nikotinsäure, Nikotinsäure und Heparin und Nikotinsäure, Heparin und Adrenoxyl jeweils an der gleichen Versuchsperson durchgeführt werden. (vergl. Abb. 13 und 14). Dabei zeigte sich, dass nach Heparin nicht nur die Hyperkoagulämie beseitigt, sondern auch die Fibrinolyse gesteigert ist.
Wurde zusätzlich Adrenoxyl verabreicht, war diese Fibrinolyse-Steigerung im allgemeinen noch deutlicher, ohne dass die Heparin-Wirkung beeinflusst wurde. Eine Abweichung von den Befunden nach Adrenoxyl-Injektion zeigt V 53, eine Abweichung von der Heparin-Förderung der Fibrinolyse die Gegenüberstellungder Versuche 60) und 64). (weibl. Versuchsperson) (Abb. 15). V 60 zeigt die kürzesten von uns beobachteten Lyse-Zeiten nach Nikotinsäure allein

Der zeitliche Abstand der Injektionen betrug bei den Versuchen unter I für die ersten beiden Reihen 4, für die dritte Reihe 8 Tage. Die Abstände der Versuche unter II betrugen zwischen V 41 und V 49 11, zwischen V 49 und V 53 3 Tage, zwischen V 29 und V 59 2 1/2 Monate, zwischen V 59 und V65 8 Tage. (Abb. 14),

zwischen V 1 und V 21 6 Wochen. Bis zu V 50 vergingen wieder 6 Wochen. In der Zwischenzeit erhielt die gleiche Versuchsperson 2 Heparin-Injektionen (V 19, V 27), eine Adrenoxyl- (V 38), eine Adrenoxyl-Heparin-Injektion (V 40) und eine Nikotinsäure-Adrenoxyl-Heparin-Kombination (V 31) verabreicht. (19 Tage nach Versuch 21). (vergl. Abb. 13).

Bei der Versuchsreihe unter III (V 60 und V 64 -weibl. Versuchsperson) betrug der Abstand 8 Tage, bei den zwei ersten Versuchsreihen unter IV nur 2 Tage bei den weiteren zwei Versuchsreihen je 8 Tage.
Die eindeutigsten Ergebnisse zeigen die Versuche 52 und 56 (Abb. 16).

Die Tabellen 3 und 4 enthalten die Mittelwerte der Thrombelastographischen Ergebnisse nach Nikotinsäure bzw. nach Nikotinsäure und Heparin (weniger als 1.000 I. E.).
Die Abbildungen 3, 4, 5 und 6 bringen Mittelwerte der Thrombin-Heparin- und Recalzifizierungszeit und des Quick-Wertes.
Die Veränderungen innerhalb der Gerinnungstests bei den Versuchen 1, 21, 31 und 50 zeigen die Abbildungen 7, 8, 9 und 10. Die Abbildung 11 gibt eine Thrombelastogramm-Reihe wieder nach Nikotinsäure und Heparin (mehr als 1.000 I. E.) und die Abbildungen 12, 13, 14, 15 und 16 zeigen Thrombelastogramm-Reihen von mehreren Versuchen an der gleichen Versuchsperson.

Teil II

Wie in Teil I haben wir tabellarisch zusammengestellt, die Einzelergebnisse nach

a) Nikotinsäure ( 2 mg NS/kg KG)

b) Nikotinsäure + Heparin
(weniger als 1.000 I. E.)

a) Abgesehen von V 70 ist die fibrinolytische Aktivität innerhalb dieser Versuchsreihe gering. Nur in V 70 findet sich eine ausgesprochene Verkürzung der r-Werte, die über 60 min hin deutlich nachzuweisen ist. Wie schon bisher beobachtet, neigen die K-Werte zu leichter Verlängerung und die Epsilon-Werte nach der Injektion sind im allgemeinen erniedrigt.

Die Ergebnisse des Fibrin-Plattentests stimmen mit denen des Thrombelastogramms überein: deutlich zeigt sich auf der Platte der grosste Hof für den Wert, der die kürzeste Lyse-Zeit hatte (vergl. V 70).
Die Höfe mit Plasma bleiben i.a. kleiner als die mit Euglobulinen, besonders für den 20 min und 30 min Wert. Die erhitzte Platte ist wesentlich unempfindlicher. In sämtlichen Zahlen ist das Produkt des Test-Loch-Durchmessers von 3 ($mm^2$) enthalten. Häufig fanden wir mit Euglobulinen auch schon bei dem Ausgangswert vor der Injektion einen Lyse-Hof, demgegenüber wir nur Zu- und Abnahme der Hof-

grösse nachfolgenderWerte vergleichen konnten.
(V 67, V 68, V 69).

Die Plasminogen-Konzentration wurde bestimmt nach der Methode von Deutsch und Elsner (25). Sie ist angegeben als die Differenz der Lyse-Höfe von Euglobulinen und Euglobulinen + Streptokinase. Die so bestimmte Plasminogen-Konzentration sank nach der Nikotinsäure-Injektion regelmässig ab und stieg innerhalb von 2Stunden wieder auf den Ausgangswert oder darüber hinaus an.

b) Nach der Injektion der Nikotinsäure-Heparin-Kombination, die uns aufgrund unserer in Teil I dargestellten Ergebnisse am günstigsten erscheint, trat nur in 7 von insgesamt 12 Versuchen eine Lyse im Thrombelastogramm ein. Wie ein Vergleich der r-Werte deutlich macht, genügt i.a. die kleine Heparin-Dosis, eine Verkürzung der r-Werte zu verhindern. Eine gegenregulatorisch bedingte Verkürzung 60 min nach der Injektion und eine dann wieder einsetzende geringfügige Verlängerung der Gerinnungszeiten können unsere Ergebnisse nicht beweisen. Der K-Wert ist stets verlängert und die Thrombus-Festigkeit ( $m_s$ ) vermindert.
Die Ergebnisse des Platten-Tests sind nicht eindeutig. Wie in dem methodischen Abschnitt zu Teil II dargestellt und begründet haben wir für die Versuche 76 - 84 Phosphat-Puffer zur Platten-Herstellung verwendet, dessen deutliche Unterlegen-

heit -zumindest in unserer Versuchsanordung- die vergleichende Gegenüberstellung derErgebnisse von V 85 zeigt, bei dem drei verschiedene Plattensorten verwendet wurden (Platten mit Phosphat-Puffer $p_H$ 7,8, Platten mit Veronal-Puffer und Natrium-Citrat ( 1:1 ) $p_H$ 7.4, Platten mit Veronal-Puffer, $p_H$ 9).

Versuch 75 zeigt auf der Platte 30 min nach der Injektion den grössten Hof und im Thrombelastogramm eine späte Lyse. Abweichend von unseren sonstigen Versuchen erstreckte sich hier die Injektion über 5 Minuten. Vielleicht ist darum ein Maximum fibrinolytischer Aktivität zu einer sonst nicht üblichen Zeit aufgetreten.

Wie die Tabellen zeigen, stimmen die Ergebnisse des Platten-Tests nach Nikotinsäure und Heparin im grossen mit denen nach Injektionen von Nikotinsäure überein.

Vergleichend haben wir zu a) und b) an der gleichen Versuchsperson die Injektion 60 min nach der ersten Injektion mit der gleichen Dosis wiederholt ( V66 und V 73). Wie in früheren Versuchsreihen an der gleichen Versuchsperson ( V 1, V 21, V 31, V 50) liess sich mit Heparin eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität erreichen. Dennoch wiederholten sich nicht die kurzen Lyse-Zeiten, die wir nach den ersten Injektionen be-

obachten konnten ( V 1, V 21). (Zwischen V 50 und V 66 und zwischen V 66 und V 73 liegen jeweils 2 1/2 Monate).
Auffallend an den Ergebnissen ist nicht nur die gegenüber früheren Versuchen stark geminderte Ansprechbarkeit des fibrinolytischen Systems: die zweite Injektion, die subjektiv völlig gleich wie die erste empfunden wurde, lässt sich für Nikotinsäure weder aus dem Thrombelastogramm noch aus dem Platten-Test erkennen.

Die zweite Injektion der Nikotinsäure-Heparin-Kombination führt lediglich zu einer erneuten Verlängerung der r- und K-Werte. Der Verlängerung folgt für den r-Wert 20 min nach der 2. Injektion eine gegenregulatorische Verkürzung. Eine erneute Aktivierung der Fibrinolyse jedoch bleibt aus.

V 86 sollte zeigen, ob nach Nikotinsäure und hoher Heparin-Dosis (2.900 I.E.) eine fibrinolytische Aktivität, die im Thrombelastogramm möglicherweise wegen der Heparin-Wirkung nicht zum Ausdruck kommt, auf der Platte nachgewiesen werden kann.
Das Ergebnis ist nicht eindeutig: die grossen Schwankungen der Einzelwerte erlauben keine sichere Entscheidung. Eine fibrinolytische Aktivität ist nach den Platten-Ergebnissen vorhanden, auch ein Abfall der Plasminogen-Konzentration, aber wie gross diese Aktivität war, und welche Lyse-Zeiten der

Film bei geringerer Heparin-Dosis wohl gezeigt hätte, darüber sind keine Angaben möglich.

Versuch 87 sollte dazu beitragen, diese Schwierigkeiten zu überbrücken. Wir verabreichten nur die halbe Heparin-Dosis (1.450I. E.) und -umsicher gesteigerte fibrinolytische Aktivität zu erhalten- eine Amp. Adrenoxyl. (Diese Dosierung entspricht etwa V 31, -V 86 und V 87 wurden an der gleichen Versuchsperson ausgeführt, 5 Monate nach V 73 im Abstand von 3 Tagen.)

Versuch 87 bewies, dass bei der Versuchsperson Nikotinsäure noch eine Fibrinolyse auslösen konnte. Wie erwartet, waren die Lyse-Zeiten nicht übermässig lang: die Platten-Ergebnisse (gleiches Fibrinogen wie in V 86) zeigen auch mit Plasma grosse Höfe auf der Standard-Platte, die 20 min und 30 min nach der Injektion schon deutlich kleiner und 60 min p.i. nicht mehr nachzuweisen waren. Die grösseren Höfe der Euglobulin-Lösungen nehmen langsamer ab, haben aber 60 min. p.i. den Ausgangswert ebenfalls wieder erreicht. Auf der unempfindlichen erhitzten Platte sind die Unterschiede wesentlich weniger überzeugend. Trotzdem verlaufen die Kurven annähernd gleich. Überraschend aber ist ein Vergleich der Lyse-Höfe von Plasma auf den erhitzten Platten der Versuche 86 und 87. DieZahlenwerte stimmen fast genau überein, obwohl die Aktivität in V 86 sicher nur einen Bruch der in V87 beträgt

(vergl. auch Abb. 17)). Hier zeigt sich die Unzulänglichkeit des Platten-Tests, der -zumindest in der von uns durchgeführten und beschriebenen Form- keine genaue Beurteilung der wirklichen fibrinolytischen Aktivität zulässt.
Auch ein Vergleich der Ergebnisse auf den drei verschiedenen Platten des V 85 lässt keine befriedigende Übereinstimmung der Ergebnisse erkennen.

Die Gegenüberstellung der Versuche 80 und 85 (Abb. 18) zeigt wieder die bedeutende Steigerung und Verlängerung der Fibrinolyse-Aktivierung nach Injektion von Nikotinsäure-Heparin mit Adrenoxyl; bemerkenswert ist besonders der 30 min-Wert.

Wie aus den Tabellen der Leukocyten-Werte hervorgeht, ist i.a. 10 min und 20 min, gelegentlich auch noch 30 min nach der Nikotinsäure-Injektion eine deutliche Verminderung der Gesamtzahl der Leukocyten zu beobachten. Auch nach Injektionen der Nikotinsäure-Heparin-Kombination (und Adrenoxyl-zusätzlich) bleiben diese Ergebnisse unbeeinflusst. Allerdings ist das Ausmass der Leukocyten-Schwankung sehr unterschiedlich (vergl. etwa V 68 und V 76): die Schwankung scheint, wie das Differential-Blutbild erkennen lässt- besonders auf einer Verminderung bzw. Vermehrung der segment-kernigen Granulocyten zu beruhen. Die Lymphocyten-Zahlen sind verhältnismässig gleichbleibend, (eine besondere Ausnahme macht nur V 67).

Berücksichtigt man, dass die Versuchsbedingungen erst 6 Stunden nach Abnahme des ersten Leukocyten-Wertes die Auszählung in der Kammer erlaubten und dass im Differential-Blutbild nur 100 Zellen ausgewertet wurden, erscheint es berechtigt, annehmen zu dürfen, dass die Lymphocyten-Schwankungen noch geringer sind, als nach unseren Tabellen zu schliessen.

Die Häufigkeit einer Total-Lyse im Thrombelastogramm ist -wie aus unseren Ergebnissen hervorgeht- am grössten nach Nikotinsäure (von 17 verschiedenen Versuchspersonen zeigten 13 eine Fibrinolyse), Nikotinsäure und Heparin (weniger als 1.000 I. E.) führten bei 9 von 16 verschiedenen Versuchspersonen zu einer Lyse, Nikotinsäure und Heparin (mehr als 1.000 I. E.) bei nur 3 von 8 verschiedenen Versuchspersonen. (Versuchspersonen, denen mehrfach Nikotinsäure injiziert wurde, sind nur einmal und nur in einer der Gruppen berücksichtigt worden.)

Werden sämtliche Nikotinsäure-Injektionen mit und ohne Kombinationen betrachtet, tritt eine Lyse in 60 % der Fälle auf. (50 verschiedene Versuchspersonen, 30 positive Ergebnisse).

Teil III

Die Untersuchungen mit dem Thrombelastographen -vergleiche Methodik III, 1- führten zu so unterschiedlichen Werten innerhalb einer Versuchs-Serie, aber auch bei Wiederholungen mit Nativ-Blut und Plasma des gleichen Spenders, dass wir darauf verzichten, Einzel-Ergebnisse aufzuführen. Wesentlich ist, dass keiner der Ansätze im Thrombelastogramm eine Fibrinolyse zeigte. Auch die im Thermostaten inkubierten Gerinnsel mit Nikotinsäure, Nikotinsäure und Heparin und mit "konzentrierter Nikotinsäure" liessen keine sicheren Anzeichen fibrinolytischer Aktivität innerhalb von 24 Stunden erkennen. (von den Spendern war aus vorangegangenen Versuchen bekannt, dass Nikotinsäure-Injektionen zu deutlicher fibrinolytischer Aktivität führten).

In einem Versuch -die Verdünnungsreihe war mit aqua-bidest. angesetzt worden und der $p_H$ - Wert schwankte von der niedrigsten Nikotinsäure-Konzentration (0,5 ml NS + 2,0 ml aqua) bis zur höchsten zwischen $p_H$ 6,85 und $p_H$ 7.0 (aqua-bidest. $p_H$ 5.9)— konnten wir mit Thrombin-, Heparin-, Recalzifizierungs- und Quick-Zeit eine Verlängerung sämtlicher Werte erfassen in Abhängigkeit von der Nikotinsäure-Konzentration (vergl. Abb. 19). Diese Ergebnisse zu reproduzieren gelang

weder mit Plasma vom gleichen oder von anderen Spendern, noch mit Variationen der Verdünnungslösungen. Da zu allen Nachuntersuchungen nur die Nikotinsäure-Lösung neu hergestellt werden musste, müssen wir annehmen, dass die erste Nikotinsäure-Lösung eine uns nicht bekannte Verunreinigung enthielt, oder das verwendete Plasma besonders zusammengesetzt war. Alle Nachuntersuchungen konnten auch mit höherer Nikotinsäure-Konzentration nur geringfügige Verlängerungen erfassen, die in Tabelle 5 für die Thrombin-Zeit den ersten Ergebnissen gegenüber gestellt sind.
Die Recalzifizierungszeit war beim ersten Versuch mit der höchsten Nikotinsäure-Kombination um 250 sec gegenüber dem Ausgangswert verlängert, in späteren Versuchen nur noch um 80 sec. Die Verlängerung des Quick-Wertes betrug maximal 60 sec gegenüber dem Ausgangswert, später nur noch rund 17 sec.

Auf den Fibrin-Platten zeigte sich unter keiner der von uns beschriebenen Versuchs-Anordnungen ein Lyse-Hof (vergleiche Methoden Teil III / 5).

Die Leukocyten-Zahlen blieben unverändert. Das Differential-Blutbild (Citrat-Blut mit Nikotinsäure, Nikotinsäure und Heparin, und conc. Nikotinsäure inkubiert bei 37° C) zeigte weder nach 3 noch nach 16 Stunden Veränderungen, die nicht innerhalb normaler Fehlerbreite lagen.

## Diskussion

Die Erfahrungen über die Wirkung eines Medikamentes werden im allgemeinen am Krankenbett gesammelt. Bevor dies jedoch erfolgen kann, müssen zunächst experimentelle Daten über das zu prüfende Pharmakon vorliegen. Unsere Untersuchungen wurden daher an gesunden Versuchspersonen durchgeführt.

Die Hyperkoagulämie nach Injektion von Nikotinsäure, wie sie Imhof et al. (53) beschrieben haben, konnten wir bestätigen. Sie ist schwächer und weniger ausgeprägt als nach Injektion von Bakterien-Lipopolysacchariden. Weiner et al. (105) hatten zwar keine Änderung der Gerinnungswerte feststellen können, doch ergab sich aus einer persönlichen Diskussion Dr. Weiners und Dr. Bellers, dass auch Weiner den verkürzten r-Wert beobachtet hatte, ihn aber als methodische Besonderheit des Thrombelastogramms wertete. Diese Deutung stünde mit den Ergebnissen unserer Versuche zunächst nicht in Widerspruch. Quick-Zeit und Recalcifizierungs-Zeit bleiben nach Nikotinsäure unbeeinflusst, Thrombinzeit und Heparinzeit lassen sogar eine Verlängerung erkennen, aus der man eher eine leichte Hypokoagulämie ableiten könnte. Die Recalcifizierungs-Zeit gilt jedoch als verhältnismässig unempfindliche Methode: hinsichtlich der Diagnostik ist sie dem Thrombelastogramm unterlegen.

Untersuchungen in vitro mit Streptokinase-Aktivierung haben gezeigt, dass die Thrombin-Zeit eine Hyperkoagulämie nicht erkennen lässt (13). Die Verlängerung der Heparin-Zeit dürfte einer methodisch begründbaren Besonderheit zuzuschreiben sein: die Heparin-Zeit misst die Endphase der Fibrin-Polymerisation, auf die sich eine beginnende Fibrinolyse eher auswirkt, als auf den Beginn des Polymerisationsprozesses, da zunächst vollkommenes Substrat vorhanden sein muss. Allerdings können wir keine Beziehung zwischen Verlängerung der Heparin-Zeit und Grösse der fibrinolytischen Aktivität nachweisen. DieEinzelergebnisse schwanken sehr stark; auch in sich selbst sind die Werte sehr uneinheitlich: die mitgeteilten Zahlen sind Mittelwerte aus vier, teilweise auch sechs und acht Einzelwerten. Obwohl die Heparin-Zeit-Bestimmung sich in der Überwachung der Antikoagulantien-Therapie sehr gut bewährt, halten wir sie für nicht geeignet, Veränderungen exakt anzuzeigen, die den Befunden Bierstedts (16) entsprechen müssten: Dieser Autor zeigte, dass Plasmin die Fibrin-Struktur beeinflusse und zu einer Verminderung der maximalen Gerinnsel-Elastizität führe. Eine steigende fibrinolytische Aktivität bedinge ein entsprechendes Absinken der Elastizität. DieVerminderung der Gerinnsel-Elastizität werde erzeugt durch eine Veränderung der Fibrin-Struktur.

Diesen Befunden entsprechen unsere Ergebnisse bei der thrombelastographischen Untersuchung.

Bei Bestimmung der Heparin-Zeit liess sich der Gerinnungs-Eintritt verhältnismässig einheitlich erfassen. Die Gerinnsel waren fest und füllten häufig den Boden des Gläschens. Anders verhielten sich die Gerinnsel nach der Injektion, -sie waren von schwammiger Konsistenz und häufig deutlich weniger in sich verfestigt. Liess man die Gerinnsel im Thermostaten (37° C) stehen, verflüssigten sie sich wieder: die Verflüssigungszeiten entsprachen etwa der thrombelastographisch bestimmten Aktivität.

Der Quick-Wert zeigte unauffällige Schwankungen. Dem würden die Ergebnisse von Faktoren-Bestimmungen in zwei Versuchen entsprechen, die ebenfalls keine Veränderungen erkennen liessen. Wie wiesen aber darauf hin, dass die Faktoren-Bestimmung innerhalb von Versuchen erfolgte, die im Thrombelastogramm keine, bzw. nur geringe fibrinolytische Aktivität aufwiesen. Dem stehen die Befunde K o l l e r s (64) nach Streptokinase-Infusionen gegenüber, der bei intensiver therapeutischer Fibrinolyse mit Streptokinase eine Verminderung des Fibrinogens (I) und ein Absinken des Faktors V und VIII beobachtete. J u n g und D u c k e r t (56) wiesen nach, dass das fibrinolytische Ferment-System zu den Faktoren I, V und VIII eine grosse Affinität habe: Plasmin spalte sie hydrolytisch und führe zu

ihrer Inaktivierung. Dabei beobachtete man für die Faktoren V und VII eine initiale, kurzfristige Aktivierung.
Wenn auch gezeigt werden konnte, dass bei geringeren Dosen die Faktoren nicht angegriffen werden, möchten wir -trotz des gleichbleibenden Quick-Wertes, der gerade für die Faktoren I und V nicht sehr empfindlich ist- die Ergebnisse der Faktoren-Bestimmung vorsichtig beurteilen.

Mit sehr geringen Heparin-Dosen liess sich die Hyperkoagulämie beseitigen, und eine deutliche Steigerung der fibrinolytischen Aktivität erzielen, wie unsere Mehrfach-Versuche zeigen.

Dies entspricht früheren Untersuchungen von Beller und Schumacher (11), die mit Heparin in Dosen von 5.000 I. E. die -stärker ausgeprägte- Hyperkoagulabilität nach Pyrexal-Injektionen ausgeglichen haben. Ihre Befunde bestätigten Hörder, Kickhöfen und Wendt (48). Ein nachteiliger Einfluss auf die Fibrinolyse wird nicht mitgeteilt. Das erscheint verständlich, da die Pyrexal-Lyse sich sehr viel langsamer anbahnt und erst ca. 90 min nach der Injektion ihr Maximum erreicht, -zu einer Zeit, da die Heparin-Wirkung von 5.000 I. E. (Beller - Schumacher) etwa zur Hälfte abgeklungen sein dürfte.

Hörder und Mitarb. (48) verabreichten erst 30 min nach der Pyrexal-Injektion 10.000 I. E. Heparin, beobachteten keine Beeinträchtigung der Fibrinolyse und konnten 3 1/2 h p.i. noch eine Heparin-bedingte Gerinnungshemmung nachweisen. (Es ist uns nicht bekannt, ob die Kontroll-Versuche an der gleichen oder an einer anderen Versuchsperson ausgeführt wurden).

Eichenberger (29) beschrieb i.v. Heparin-Injektionen als unwirksam, um eine fibrinolytische Aktivität auszulösen. Nach Skořepa, Novak et al. (94) führten i.v. Heparin-Injektionen zu einer erhöhten Lipase- und Esterase-Aktivität des Plasmas und des Serums. Sie zeigten, dass weder die proteolytische Aktivität des Serums, noch auch die Aktivität der Inhibitoren des Trypsins sich änderten. Sie glaubten jedoch, dass die Proteasen durch Heparin in vitro beeinflusst würden, da die proteolytische Aktivität des Russel - Vipern - Toxins durch Heparin in vitro inhibiert werde; damit verbunden sei eine geminderte Koagulations-Wirkung des Giftes und die Abschwächung seiner Toxizität.

Vor allem wies Halse (42-44) immer wieder auf eine fibrinolytische Wirkung des Heparins hin, die von einigen Autoren angenommen, von anderen als nicht bewiesen angesehen wird. Uns gelang es nicht, sie in unserer Versuchs-Anordnung, -weder im Thrombelastogramm noch auf der Platte- zu erfassen.

Das entspricht den Ergebnissen anderer Autoren.

Stüttgen und Mitarb. (99) konnten nachweisen, dass Heparine wie Nativ-Heparin, Liquemin und das teilsynthetische Elheparin schon in Mengen die unter 1,0 $\gamma$ /cm$^3$ liegen +), die Proteolyse um ein Mehrfaches aktivieren, während höhere Dosen dieser Heparine die Proteolyse hemmen.

Schon vor einigen Jahren berichteten v. Kaulla und McDonald (60, 61), dass hohe Heparin-Konzentrationen die Fibrinolyse vorgebildeten Fibrins hemmen. Als Enzym-Quelle diente die fibrinolytische Aktivität von menschlicher Urokinase, menschlichen fibrinolytischen Euglobulinen und von menschlichem Pyrogen-Plasma. Im Gegensatz dazu förderten das Fibrinolyse-Phänomen geringe Heparin-Konzentrationen, vorausgesetzt, Albumin war vorhanden. Entsprechend konnten wir -wie gezeigt- in vitro bei geringeren Heparin-Dosen gesteigerte, bei höheren Dosen geminderte fibrinolytische Aktivität beobachten.

Erscheint uns nach den mitgeteilten Befunden eine Steigerung fibrinolytischer Aktivität als ein Einfluss des Heparins auf die Nikotinsäure-Wirkung gesichert, lässt sich ein Einfluss der Nikotinsäure auf die gerinnungshemmende Heparin-Wirkung nur ver-

---

+) Bei unseren Versuchen mit kleinen Heparin-Mengen + Nikotinsäure entsprach die Heparin-Dosis etwa 1 - 2 $\gamma$ Heparin/ml Blut.

muten. Wir wissen nicht, ob eine Summations-Wirkung vorliegt und ob sie bei höheren Heparin-Dosen in verstärktem Masse eintritt: immerhin lässt die Abschwächung der fibrinolytischen Aktivität es gerechtfertigt erscheinen, Heparin nur in kleinen Einheiten mit Nikotinsäure zu kombinieren.

Damit ergeben sich für die Kombination des Heparin-Nikotinsäure-Präparates gegenüber der Anwendung von Nikotinsäure allein folgende Vorteile:

1.) Die Hyperkoagulämie in Folge der Lyse-Aktivierung wird beseitigt: das Gerinnungssystem wird dabei nicht nachhaltig beeinflusst. Daher kann das Präparat auch bei Patienten angewendet werden, bei denen Antikoagulantien kontraindiziert sind.

2.) Die vasodilatatorische Wirkung des Heparins und der Nikotinsäure ergänzen sich synergistisch.

3.) Die fibrinolytische Wirkung der Nikotinsäure wird durch kleine Heparin-Dosen verstärkt.

Aus Untersuchungen von Koller, Merz, Stamm und Marbet(63), Pichotka und Mayer (82) und Goossens (38) liess sich ableiten, dass unterschwellige Heparin-Dosen eine paradoxe Wirkung auf das Gerinnungs-System ausübten. Wir befürchteten anfangs, die sehr geringen Heparin-Einheiten könnten in unseren Versuchen eine reaktive Hyperkoagulämie

nach Abklingen der Heparin-Wirkung auslösen. Die thrombelastographischen Ergebnisse lassen dieses Phänomen innerhalb der von uns beobachteten Zeitspanne von zwei Stunden nicht erkennen: Mayer und Matis (75) zeigten vor kurzem aufgrund experimenteller Befunde, dass die Möglichkeit eines derartigen Vorganges weit überschätzt werde und praktisch nicht in Betracht komme.

Um eine Erklärung für die mitgeteilten Ergebnisse zu finden, verfolgten und verglichen wir -soweit aus der Literatur bekannt- das Schicksal der verabreichten Substanzen im Organismus, die subjektiven Nebenwirkungen der Nikotinsäure und die Versuche mit Nikotinsäure, die andere Autoren ausgeführt haben.

Nikotinsäure wird -unverändert- leicht resorbiert und im Organismus in das Amid umgewandelt. Weitaus der grösste Teil der verabreichten Nikotinsäure wird in Form des Alkaloids Trigonellin im Harn ausgeschieden, während nur geringe Mengen im Organismus deponiert werden bzw. als exogenes Vorstadium bestimmter Coenzyme dienen. Als Nikotinsäure-Amid ist Nikotinsäure Bestandteil der Cofermente Codehydrase I (DPN) und II (TPN) und findet sich vorwiegend in den Erythrocyten (vergl. Lamborg et al. (70)). Der Tagesbedarf an Nikotinsäure-Amid wird mit 15 bis 20 mg angegeben.

Heparin, intra-venös injiziert, erscheint in höchster Konzentration in Lunge und Leber, wie Untersuchungen mit radio-aktiv markiertem Heparin gezeigt haben (28). 48 Stunden nach der Injektion ist kein Heparin mehr nachweisbar. In der Leber bauen Heparinasen das Heparin-Molekül ab. Schon 1 min nach der Injektion beginnt über die Niere -vorwiegend tubulär- die Ausscheidung von Uro-Heparin, dessen Molekül-Grösse gegenüber der verabreichten Substanz etwas kleiner und weniger gerinnungsaktiv ist. +) Die Ausscheidungsrate ist nach Beginn ( 5 Minuten) nach der Injektion sehr hoch und fällt dann stark ab. Heparine werden auch kurzfristig im Reticulo-Endothelialen - System (RES) gespeichert (83).

Adrenoxyl (vergl. (95/35) ist ein Oxydationsprodukt des Adrenalins, ein stabiles Adrenochrom, das Adrenochrom-monosemi-carbazon (Braconier et al. (17)). Adrenoxyl verstärkt die vasomotorische Reaktion bei Blutungen und beeinflusst nicht das Gerinnungs-System (vergl. V 38). Ausser einer Resistenz-Erhöhung der Blutgefässwand und einer Katalysator-Wirkung in bestimmten Oxydo-Reduktions-Prozessen des Muskel-Stoffwechsels sind keine metabolischen Veränderungen bekannt.

+) Nach Astrup kann man im Harn mit Benzidin neben einer Fraktion mit nahezu unveränderter Wirksamkeit (Uroheparin) eine zweite Fraktion nachweisen. Auch sie ist metachromatisch anfärbbar, aber gerinnungsinaktiv. (24).

Adrenoxyl ist auch in hohen Dosen bei enteraler wie bei parenteraler Zufuhr gut verträglich und wird sehr gut resorbiert. Über die Nieren wird es -als Indol-Körper- nahezu vollständig ausgeschieden.

Während Adrenoxyl und Heparin keinerlei subjektive Nebenwirkungen auslösen, sind die Nebenwirkungen bei Injektion von Nikotinsäure sehr deutlich: die von uns konstant verabreichte Dosis von 2 mg / kg KG führte i.a. zum sogenannten Nikotinsäure-Flush, mit geröteter und brennender Gesichts- und Kopfhaut -beginnend etwa 40 sec nach Injektions-Beginn-, Rötung des Nackens, der Brust und der Arme, seltener auch des übrigen Rumpfes und der unteren Extremitäten, wenn auch dort in der Mehrzahl der Fälle ein deutliches Wärmegefühl angegeben wurde. Diese Folgen der kräftigen Vasodilatation waren nach 10 bis 15 min für gewöhnlich abgeklungen. Müdigkeit, wie sie Imhof et al. (53) beschrieben, haben wir selten beobachtet. Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen wurden nicht beobachtet. In einigen Fällen führte der Blutandrang zum Kopf zu einem Druck und Spannungs-Gefühl. Drei Versuchspersonen äusserten heftiges Magenstechen unmittelbar nach der Injektion, das auf eine erhöhte Salzsäure-Produktion des Magens zurückzuführen sein soll (45). Wie Imhof sahen auch wir, dass die Blut-Proben 10 und 20 min p.i. häufig stark arterialisiert waren. Zwei Versuchspersonen zeigten nach der Injektion besonders heftige Haut-Reaktionen, die mit Lid-Oedemen ver-

bunden waren. In wenigen Fällen blieben subjektive Reaktionen fast ganz aus, ein einem Versuch fehlten sie völlig. Etwa 30 unserer 50 Versuchspersonen bemerkten als erstes Symptom nach der Injektion einen sauren, metallischen Geschmack auf der Zunge (etwa 20" - 30" nach Injektions-Beginn). Puls-Frequenz und Blutdruck haben wir nicht verfolgt. Im allgemeinen verändert sich der Blutdruck nur geringfügig (98). Gelegentlich wird nach Nikotinsäure-Injektion eine Senkung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks und eine Erhöhung des Venendruckes beobachtet. Bei i.v.-Überdosierung besteht Kollaps-Gefahr (45). Meyler (79) beschreibt den Fall eines Patienten, der nach 20 mg Niacin i.v. in einen Schock mit frequentem Puls, kalter Nase und starker Zyanose verfiel, von dem er sich nach Adrenalin wieder erholte.

Weder Adrenoxyl, noch Heparin, noch auch beide gemeinsam haben die Nebenwirkungen der Nikotinsäure irgendwie beeinflusst. Zehn Injektionen an der gleichen Versuchsperson (Autor ) innerhalb eines Jahres wurden immer wieder völlig gleich empfunden. Auch Injektionen, die nur eine Stunde auseinander lagen, unterschieden sich nicht. Nach unseren Beobachtungen waren die Nebenwirkungen nicht immer angenehm, aber durchaus erträglich: sofern wir von unseren Ergebnissen an Gesunden auf die Verhältnisse beim Kranken schliessen dürfen, glauben wir nicht, gegen die Anwendung des von uns be-

nützten Präparates irgendwelche Bedenken haben zu müssen.

Ausgesprochen toxische Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen sind nicht bekannt (vergl. Meyler (79)), mit Ausnahme der Heparin-Allergie (Beller (12, 68)). Im Tierversuch haben hohe Nikotinsäuregaben zu Leberverfettung geführt, -wahrscheinlich über Methionin-Mangel, da Methionin bei der Methylierung des Nikotinsäure-Amids zu Trigonellin seiner physiologischen lipotropen Funktion innerhalb des Leberstoffwechsels entzogen wird. Daher wird empfohlen, während der Behandlung mit Nikotinsäure mindestens 100 g EW / die zuzuführen (100).

Der Wirkungs-Mechanismus der Nikotinsäure ist bis heute ungeklärt.

Wilson und Fostiropoulos (106) glauben -hinsichtlich der Fibrinolyse- besondere Bedeutung der Leber zusprechen zu können. Sie beobachteten bei einem Patienten mit porto-cavalem Shunt und Lebercirrhose eine grössere und länger anhaltende fibrinolytische Aktivität, die auch nach oraler Nikotinsäure-Gabe auftrat, wenn auch verzögert und nicht mit gleicher Intensität. Wurde 40 min nach Beginn der ersten NS-Infusion, die sich über 20 min hinzog und von Glukose

gefolgt war, erneut innerhalb 20 min NS infundiert, konnte mit der Euglobulin-Lysis-Zeit wiederum eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nachgewiesen werden. Sie vermuten, dass bei der Leber-Passage Nikotinsäure die Fähigkeit verliere, eine Plasmin-Aktivität auszulösen.
Von Patienten mit Lebercirrhosen ist jedoch bekannt, dass ihr Blut häufig spontan-fibrinolytische Aktivität aufweist (vergl. (34)). Ausserdem könnte zufällig die Empfindlichkeit gegenüber Nikotinsäure bei dem beschriebenen Patienten ungewöhnlich gross gewesen sein.

Nikotinsäure senkt den Cholesterin-Spiegel. Dieses Phänomen haben erstmals Altschul und Mitarb. (4/5) beobachtet. Altschul vertritt die Auffassung, Nikotinsäure beteilige sich am Aufbau der Dehydrogenasen und bewirke so eine beschleunigte oxydative Umwandlung des Cholesterins im Organismus zu "Oxy-Cholesterin".

Kraupp, Schnetz und Stormann (66) haben diese Hypothese widerlegt und vermuten, dass die Nikotinsäure-Wirkung auf einer Stimulierung physiologischer Eliminations- und Löslichkeits-Mechanismen des Organismus für Cholesterin beruht (67).
Kraupp und Schnetz (65) beobachteten als Wirkung der Nikotinsäure eine Verschiebung des Serum-Cholesterins aus

einer lipoidlöslichen in eine proteingebundene, wasserlösliche Form. Diese Verschiebung bedingt eine Herabsetzung der Extrahierbarkeit des Serum-Cholesterins. Sie vermuten, dass -unter Wirkung der Nikotinsäure- eine festere Bindung des Cholesterins an Serum-Protein erfolgt. Heparin konnte diesen Effekt -drei Stunden nach der Nikotinsäure-Injektion- rückgängig machen: die Heparin-Wirkung wurde im Sinne einer Lipoproteinolyse gedeutet.

AlsAngriffspunkt der Nikotinsäure wurden die Zellen desRES angesprochen, weil Trypanblau den beschriebenen Effekt hemmen kann, und die Erklärung wäre analog der von Belsasso und Laurell beobachteten Wirkung der Nikotinsäure auf den Eisen-Stoffwechsel zu deuten. Wurde Heparin vor der Nikotinsäure injiziert, blieb die Hypocholesterinämie aus. Entsprechend den mitgeteilten Ergebnissen schlossen Kraupp und Schnetz (67) auf eine zweifache Wirkung des Heparins:

1.) einem der Klärwirkung entsprechenden Effekt auf das Serum-Cholesterin, der allerdings nur von kurzer Dauer ist;

2.) einem Angriff an den Zellen des RES, der zwar noch nicht als endgültig bewiesen betrachtet werden könne, wenn auch zwei weitere Beispiele einer hemmenden Wirkung des Heparins auf Funktionen des RES beschrieben worden sind:

a) die Blockierung der eosinopenischen Rekation

durch Cortison (Hamilton) und

b) die von Halpern et al. beobachtete Verzögerung der Clearance von markierten Tauben-Erythrocyten aus dem Blute von zuvor heparinisierten Mäusen (41).

Goldner (37) schreibt die blutcholesterol-senkende Wirkung der Nikotinsäure einer enzymatischen Beeinflussung der intrahepatischen Cholesterol-Synthese zu.

In das RES wiederum verlegen Braunsteiner, Sailer und Weippl (20) den Einfluss von Nikotinsäure und Heparin auf den Eisenstoffwechsel:

Nikotinsäure führe zu einer vermehrten Freisetzung von Eisen aus den Erythrocyten, die im Abbau stünden; Heparin hemme die Wiederaufnahme des derart freigesetzten Eisens: auch hier dürfe der Angriffspunkt in Reticulum-Zellen zu suchen sein.

Auf den Kohlehydraht-Stoffwechsel hat Nikotinsäure keinen Einfluss (40).

Nach den mitgeteilten Ergebnissen anderer Autoren und der von ihnen vermuteten Beteiligung des RES an den geschilderten Reaktionen erscheint als eine weitere Stütze dieser Hypothese die von verschiedenen Autoren bestätigte Beobachtung, dass das weisse Blutbild nach Nikotinsäure kurzfristig deutliche Veränderungen erkennen lasse. Bassen, Etess und Rosenthal (10), die

als erste auf diese Nikotinsäure-Wirkung aufmerksam machten, beschrieben eine kurzzeitige, deutliche Neutropenie, die 15 min p.i. wieder abgeklungen war. Sie erklärten diese Veränderung mechanisch bedingt über den vasodilatatorischen Effekt der Nikotinsäure: Die Weiterstellung der kleinen Gefässe -besonders der Arteriolen- führe dort zu verminderter Geschwindigkeit des Blutstroms und einem Anstieg der Granulocytenzahl im Randstrom; die Granulocyten fänden unter den besonderen Verhältnissen sehr günstige Bedingungen, an der Gefässwand haften zu bleiben: so gingen sie dem zirkulierenden Blut verloren und häuften sich an in der Lunge, weil sie am reichsten ist an paracapillären Gefässen.
Diese Untersuchungen haben Biermann et al. (15) vertieft und bestätigt und in gleicher Weise erklärt.

Hoffer (51) beobachtete nach peroraler Nikotinsäure in hohen Dosen (1-2 g) eine ausgeprägte Neutrophilie, einen leichten Abfall der Lymphocyten und einen stärkeren Abfall der Eosinophilen. Hoffer entnahm den ersten Wert nach 2 h nach Verabreichung der Tabletten: vermutlich wird ihm der nach i.v.-Injektion der Nikotinsäure beobachtete initiale Neutrophilen-Sturz entgangen sein. Hoffer führt die Veränderungen innerhalb des weissen Blutbildes und auch die von ihm beobachteten Ausscheidungs-Veränderungen -deutlich verminderte Rate der Harnsäure gegenüber Kreatinin, Säurung des Urins,

Retention von Kalium und gesteigerte Natrium-Excretion, Abfall von Glycin im Harn- zurück auf einen Abfall der Adrenalin-Produktion.
(War in allen bisher zitierten Vergleichs-Versuchen Nikotinsäure-amid wirkungslos, konnte Hoffer für das Amid folgende Angaben machen: oral verabreicht, führt es 2 h nach der Einnahme zu einer Lymphocytose, 4 h nach der Einnahme zu einer Eosinopenie und Neutrophilie, der Säuregrad des Urins wird abgeschwächt, die Kalium- und Natrium-Ausscheidung wird verstärkt, ebenso steigt die Rate von Harnsäure zu Kreatinin an. Die Glycin-Ausscheidung ist erheblich gesteigert.)

Unsere Ergebnisse entsprechen im wesentlichen denen der uns bekannten Veröffentlichungen. Eine mechanische Erklärung der Blutbild-Veränderungen erscheint uns jedoch zu eng. Grundsätzlich stimmen die Veränderungen überein mit der von Hoff beschriebenen "gesetzmässigen Reaktionsfolge der Leukocyten" (49):
"Zu bemerken ist ....., dass der ersten Phase mit Leukocytose und Neutrophilie oft eine flüchtige Vorphase mit Leukocyten-Abfall und Lymphocytose vorausgeht, besonders wenn infolge starker Reize anfangs ein schockartiger Zustand zustande kommt."

Die Nikotinsäure-Injektion, gefolgt von einer kräftigen Vasodilatation, darf wohl als Ursache eines solchen schockartigen Zustandes betrachtet werden.
Einem kurzzeitigen Abfall der Neutrophilen mit einer scheinbaren Lymphocytose folgt eine Neutrophilie. Nach H o f f ist für diese Veränderungen das RES verantwortlich.
Die Veränderungen liessen sich einordnen unter dem von ihm geprägten Begriff der "vegetativen Gesamtumschaltung":
Die Verschiebungen innerhalb des weissen Blutbildes wären dann einer zentral-nervösen Steuerung über das Halsmark oder auch einer humoralen Beeinflussung zuzuschreiben.

Für wahrscheinlicher halten wir die zentral-nervöse Regulierung, und nicht nur das Blutbild, sondern auch die Gefäss-Reaktion glauben wir von dort gesteuert. Denn eigenartigerweise beginnen die subjektiven Empfindungen nicht dem Verlauf des venösen Blutstroms entsprechend. Verschiedene Versuchspersonen gaben an, das Hitze-Gefühl zuerst circumanal und erst dann auf Schläfen, Stirn, Wangen, Kopfhaut, Nacken und Brust verspürt zu haben.

Auch die Befunde B r a u n s t e i n e r s und S a i l e r s (18, 19), die eine signifikante Vergrösserung der Lymphocyten als Reaktionsfolge chronischer, möglicherweise auch akuter Entzündungen beschrieben und die mit Nikotinsäure-Injektionen kurzfristig einen "Entzündungsvorgang" auslösen und eine

signifikante Vergrösserung der Lymphocyten bei nahezu unveränderter Lymphocyten-Gesamtzahl nachweisen konnten, sprechen unseres Erachtens für einen zentral-nervösen Vorgang.

Diese Befunde führen uns zu der Frage, ob die Injektion von Nikotinsäure nicht eigentlich zu einer "vegetativen Gesamtumschaltung" bzw. dem von S e l y e beschriebenen "Allgemeinen AdaptationsSyndrom" führe und die Fibrinolyse nicht lediglich auch deren Ausdruck sei. -

Die Fibrinolyse ist keine spezifische Wirkung der Nikotinsäure wie etwa die hochgereinigter Streptokinase, denn in vitro fanden andere Autoren wie auch wir -entgegen A b e- mit Nikotinsäure keine Fibrinolyse. (Die Gerinnungszeiten waren entsprechend der Nikotinsäure-Konzentration etwas verlängert: Nikotinsäure hemmt die Fibrin-Polymerisation ( 24). Eine Verlängerung der Thrombin-Zeit in vivo und in vitro bestätigte uns A b e (2)).

Dennoch muss Nikotinsäure besondere pharmakologische Wirkungen im Organismus entfalten, die -unabhängig von der Gefäss-Reaktion- die beschriebenen Veränderungen des Blutes, der Blutzellen, des Stoffwechsels und der Ausscheidung bedingen, Veränderungen, die Nikotinsäureamid nicht hervorruft, in das Nikotinsäure im Organismus umgewandelt wird. Vielleicht ist eben dieser Umwandlungs-Prozess oder sind mit ihm verknüpfte

Nebenreaktionen verantwortlich für die besonderen Wirkungen der Nikotinsäure: auch die Latenz-Zeit, die bis zum Maximum der nachweisbaren Wirkung verstreicht, könnte in diesem Sinne gedeutet werden.

Sicher liegt ein indirekter Wirkungs-Mechanismus vor -dafür spricht die Latenz-Zeit-, aber welche Systeme beteiligt sind, kann nicht bewiesen, nur vermutet werden; noch weniger sind Angaben möglich über den Anteil der einzelnen Systeme an dem Fibrinolyse-Phänomen.

Aus unseren Ergebnissen der Gerinnungs-Analysen oder der Blut-Zellen können wir nicht ablesen, ob eine Fibrinolyse in dem entsprechenden Versuch aufgetreten ist. Dennoch halten wir es für möglich -in Anlehnung an die Hypothesen Ungars (102, 103)-, dass auch Leukocyten, die reich an Proteasen und Peptidasen sind, ein Aktivator freigesetzt werde. Die gleichen Vermutungen werden mit der Pyrogen-Fibrinolyse verknüpft: Hörder und Kickhöfen (47) haben nahezu die gleichen Differential-Blutbild-Ergebnisse beobachtet wie wir, -also etwa gleichbleibende Lymphocyten-Zahlen, einen anfänglichen kurzen Abfall und einen nachfolgenden deutlichen Anstieg der Neutrophilen.
Auch die Beobachtungen von Cranston, Goodale, Snell und Wendt (23) machen eine Beteiligung der Leukocyten,

besonders der Granulocyten, -zumindest für die Pyrogen-Fibrinolyse- sehr wahrscheinlich.

Haben wir uns bisher mit der Frage einer zentral-nervösen Leukocyten-Regulation befasst und der möglichen Bedeutung der Leukocyten für die Fibrinolyse, wenden wir uns nun der auffälligsten Erscheinung der Nikotinsäure-Injektion zu, dem Nikotinsäure-Flush.

Jürgens (55) glaubte noch, die Fibrinolyse bedinge den Flush, Versuche Wilsons und Fostiropoulos' (106), die mit Nikotinsäure-Glucose-Infusionen den Flush vermeiden konnten, haben gezeigt, dass eine fibrinolytische Aktivität auch ohne Flush ausgelöst werden kann. In eigenen Versuchen konnten wir bestätigen, dass Flush und Fibrinolyse voneinander völlig unabhängig sind. Dem entspricht auch die Beobachtung, dass der Nikotinsäure-Alkohol (Ronicol), der stärker gefässaktiv ist als Nikotinsäure selbst, keine fibrinolytische Aktivität zu induzieren vermag (76, 105, 106).

Andere Befunde führen zu der Vermutung, ob nicht auch eine Gefäss-Reaktion mitspiele: so beobachtete Abe (2), dass die Infusionsgeschwindigkeit für Grad und Dauer der auslösbaren fibrinolytischen Aktivität bedeutsam sei (vergl. auch (1): rasche Injektion verschiedener Drogen hatte zu einer Fibrinolyse geführt).

Sherry, Lindemeyer, Fletscher und Alkjaersig (91) +) vermuten aufgrund von Versuchen an ischämisch gemachten Gliedmassen, dass Plasminogen-Aktivatoren lokal über einen neurogenen Mechanismus entstehen können, und halten es für möglich, dass das Kapillar-Bett eine bedeutende Aktivator-Quelle sei.
In diesem Sinne könnte auch die Mitteilung von Lasch (71) gedeutet werden, dass die Injektion von Nikotinsäure, die vorausgegangene Stauung des Oberarmes und die nachfolgende fibrinolytische Aktivität in einem Abhängigkeitsverhältnis stünden: er brauchte weniger Nikotinsäure, um eine Lyse auszulösen, wenn der Oberarm eine zeitlang gestaut war.

Schliesslich liesse sich auch an eine zentral ausgelöste Fibrinolyse denken: diese Möglichkeit halten wir aber für unwahrscheinlich.

Eine Beeinflussung des RES hingegen, wie die Hypocholesterinämie und Siderämie sie nahelegen, würde im Sinne einer vegetativen Gesamtumschaltung sprechen.

Auch die Annahme, dass der Leber besondere Bedeutung

---

+) Diese Arbeit wies uns auf Fehler-Quellen durch ungleich starkes und verschieden langes Stauen hin (in unseren Versuchen war der Radialis-Puls eben noch tastbar) und auch ungleiche Stiche bei der Venen-Punktion.

zukomme, erscheint begründet: sie ist ein Teil des RES und in der Leber wird die Nikotinsäure in das Amid überführt und zu Trigonellin umgebaut. Glaubten Wilson und Fostiropoulos -geleitet von den Ergebnissen an einem Patienten mit porto-cavalem Shunt- die Leber als den Ort anschuldigen zu müssen, an dem Nikotinsäure ihre Fähigkeit verliere, Plasmin zu aktivieren, so kann -gleicherweise begründet- gefolgert werden, dass in der Leber Plasmin oder ein anderes Ferment inaktiviert werde oder in der Leber ein Stoff entstehe, der Plasmin oder ein anderes Ferment inhibiere.

Nach Wilson und Fostiropoulos müsste ein gewisser Nikotinsäure-Blutspiegel eine kontinuierliche fibrinolytische Aktivität unterhalten, bzw. soll fibrinolytische Aktivität von einem gewissen Nikotinsäure-Blutspiegel abhängig sein. Imhof et al. fanden die Maximal-Blutspiegel-Werte bei i. v. -Applikation nicht zur Zeit der höchsten fibrinolytischen Aktivität, sondern früher; wurde Nikotinsäure oral verabreicht, fand sich die höchste Aktivität bei noch ansteigenden Konzentrationen. Diese Befunde und unsere Ergebnisse -besonders der Versuche, in denen 60 min nach der ersten Injektion die gleiche Dosis ein zweites Mal verabfolgt wurde- lassen uns vermuten, dass nicht Nikotinsäure-Konzentrationen, sondern Aktivator- bzw. Inhibitor-Konzentrationen im Blute für das Auftreten einer fibrinolytischen Aktivität entscheidend sind. Vielleicht

bedingt die Nikotinsäure eine Hemmung bestimmter intrahepatischer Stoffwechsel-Abläufe, die eine Fibrinolyse begünstigen.

Auch die verstärkende Wirkung des Heparins [innerhalb einer Arbeitshypothese [könnte] so gedeutet werden, dass Heparin in der Leber Vorgänge hemmt, oder bestimmte Enzyme inhibiert, die sonst eine Inaktivierung fibrinolytisch wirksamer Substanzen zur Aufgabe haben. (Horn und Bruns (52) zeigten einen Inhibitor-Effekt des Heparins in vitro auf DPN- und TPN-abhängige Enzyme und auf die Pyruvat-Kinase mit sehr kleinen Heparin-Einheiten. Bei höheren Heparin-Einheiten fehlte die Hemmung.) Weiterhin könnte der von Heparin ausgelöste clearing-effect bedeutsam sein. So berichten Merigan, Farquhar, Williams und Sokolow (78), dass eine einzige Art von Plasma-Proteinen, die Chylomikronen, in vitro zu einer Hemmung der Fibrinolyse führe. Kwaan und McFadzean (69) konnten zeigen, dass die Auflösungsgeschwindigkeit bzw. Rekanalisation von artefiziellen Thromben im Tierversuch durch Cholesterin-Fütterung gehemmt werden kann. Einnahme von tierischen Fetten führte beim Menschen zu einer deutlichen Abschwächung der Spontan-Fibrinolyse: Die Hemmwirkung ist auf die $\beta$-Lipoproteide im Blute zurückzuführen. Gerade diese Lipoidfraktion ist bei Arteriosklerose-Kranken

am häufigsten erhöht (Greig und Runde). Die Phospholipoide dagegen sollen den Fibrin-Abbau begünstigen.

Halse (42-44) glaubt, dem Heparin selbst in vivo fibrinolytische Eigenschaften zuschreiben zu können. Er belegt seine These durch zahlreiche Befunde, die allerdings mit den von uns gewonnenen Ergebnissen der unterschiedlichen Methodik wegen nicht verglichen werden können.

Bemerkenswert erscheinen uns die Versuche Sandritters, Hupperts und Schlüters (87), die experimentelle Thromben nach Gaben von Heparinen bzw. Heparinoiden zu partieller und auch totaler Rückbildung brachten: höhere Dosen von Thrombocid (mehr als nur dreimal 2 mg/kg -sie führten lediglich zu schwacher Gerinnungshemmung), die mit ausgeprägter Hypokoagulämie verbunden waren, erwiesen sich im Hinblick auf die Fibrinolyse weniger wirksam. Versuche mit modifizierten Verbindungen zeigten, dass zwischen Gerinnungshemmung des Blutes und Rückbildung der Thromben-Massen keine unmittelbare Beziehung bestehe: trotz fehlender Gerinnungsaktivität förderten diese Verbindungen den Thromben-Abbau gleich stark.

Wie eingangs beschrieben, überwiegen im Blute beträchtlich die Inhibitoren des Plasmins. Die Antiplasmin-Konzentration in menschlichem Plasma überschreitet die Gesamtmenge von Plasminogen, das zu Plasmin aktiviert wird im Plasma mit einem sicheren, wenn auch nicht allzu grossen Grenzbetrag. Die Antiplasmin - Konzentration scheint 5 bis 8 caseinolytischen Plasmin-Einheiten je ml Plasma zu entsprechen, während sich die gesamte Plasminogen-Konzentration auf 2 bis 4 caseino-

lytische Einheiten je ml Plasma beläuft (Bang). +)

Diese Erkenntnis führte zu der Annahme, Plasmin (entsprechend Akt
vator (Streptokinase )) könne nur ungehemmt,vor dem Angriff der Pla
min-Inhibitoren geschützt, Plasmin-Aktivität im Blute entfalten.

Das Auftreten von Aktivator und Plasmin-Aktivität lässt sich aus den Ergebnissen mit dem Fibrin-Platten-Test ablesen: 10 min p.i. war auf der nicht erhitzten Platte der Lysehof bei einer deutlichen fibrinolytischen Aktivität im Thrombelastogramm mit Plasma bzw. Euglobulinen oft ebenso gross oder nur geringfügig kleiner als der Hof streptokinase-aktivierter Euglobuline. Das bedeutet, dass auch das Plasminogen der Platte in Plasmin umgewandelt worden ist: neben einer Plasmin-Aktivität der Test-Flüssigkeit ist über den Plasminoge Aktivator der Test-Flüssigkeit eine "Plasmin-Aktivität der Platte" entstanden. Das Vorhandensein reiner Plasmin-Aktivität beweisen die Ergebnisse auf der erhitzten Platte. Die Plasminogen-Konzentration (bestimmt nach Deutsch und Elsner) fällt anfänglich stark ab und steigt dann kontinuierlich an. Nach den Ergebnissen der thrombelastographischen Untersuchungen kann angenommen werden, dass es nicht zu einer Fibrinogenolyse kommt.

Beziehungen zwischen den gerinnungsanalytischen und den thrombelastographischen Ergebnissen zu finden, ist nicht gelungen.

Qualitativ, aber auch quantitativ stimmen unsere Ergebnisse auf der Platte und im Thrombelastogramm überein. Sollten die Versuchs-Ergebnisse mit der Fibrin-Platten-Methode untereinander vergleichbar

+) vgl. Nachtrag nach dem Literatur-Verzeichnis

sein, ist es unerlässlich, die methodischen Bedingungen in allen Einzelheiten genau einzuhalten. Das bestätigen auch Hörder und Kickhöfen (47), welche die Thrombelastographie, den Fibrin-Platten-Test und die TAMe-Spaltung auf qualitative und quantitative Übereinstimmung prüften.

Wieweit unsere Ergebnisse auf die Verhältnisse in vivo übertragen werden können, bleibt dahingestellt: auch siliconiertes Glas und innenpolierter $V_2A$-Stahl sind mit der Innenwand eines Gefässes nicht zu vergleichen.

Die mitgeteilten Ergebnisse eigener Versuche und die Untersuchungen verschiedener Autoren führten uns zu einer Hypothese der Nikotinsäure-Wirkung, die wir in Abbildung 20 schematisch aufgezeichnet haben. Heparin* und Adrenoxyl scheinen nach unseren Ergebnissen keine Wirkung als

1.) Antiplasmin-Blocker oder
2.) Plasminogen-Aktivatoren

zu haben, sonst müssten sie zu erhöhter fibrinolytischer Aktivität im Blute führen.

Nach unserer Hypothese kommt es zu einer Plasmin-Inaktivierung in der Leber (und / oder im RES) -von dem die Leber ja nur ein Teil ist-) und einer Heparin-Inaktivierung in der Leber, aber auch zu einer kurzfristigen Speicherung des Heparins im RES. Einer Verstärkung der Lyse mit Heparin könnte eine Art biologischer Konkurrenz-Reaktion in der Leber (und/oder im RES) zugrunde liegen:

Heparin blockiert bestimmte Enzyme, die Plasmin inaktivieren. Dadurch wird ein Plasmin-Spiegel über längere Zeit erhalten. Die grundsätzlich gleiche Wirkung könnte Adrenoxyl in verstärktem Masse haben.

Die fehlende absolute Reproduzierbarkeit der fibrinolytischen Aktivität bei einem Individuum erklären wir uns mit folgenden Möglichkeiten:

a) abnehmende Empfindlichkeit des Leukocyten-RES-Systems
b) gesteigerte Antiplasmin-Synthese
c) gesteigerte Empfindlichkeit der Leber gegenüber Heparin-Nikotinsäure, die dazu führt, dass die Leber den ihr gestellten Anforderungen in kürzester Zeit nachkommt.

Nach unseren Versuchen kommt es zu einer refraktären Phase, die im Laufe von Wochen entsteht und nach Monaten wieder abklingt. Die Wirkung täglicher Nikotinsäure-Injektionen über längere Zeit ist uns nicht bekannt. Die Vielfalt der möglichen einwirkenden Faktoren erklärt die unterschiedliche Reaktion der einzelnen Versuchspersonen.

Gegenregulatorisch wird nach unserer Hypothese die Aktivierung des Plasmin-Systems eine reaktive Aktivierung des

Antiplasmin-Systems nach sich ziehen: darum kann eine erneute Injektion 60 min nach der ersten keine Fibrinolyse mehr auslösen.

In Anbetracht des so unklaren Wirkungs-Mechanismus der Nikotinsäure und der verschiedenen Wege, die zu einer Fibrinolyse führen können, mag eine Wirkungs-Hypothese fehl am Platze sein.
Untersuchungen der Leber- und Nieren-Funktion, der Leukocyten und entsprechend der Blutfermente könnten unsere Überlegungen rechtfertigen.
Leider ist es nach Versuchen von Weiner et al. (105) nicht möglich, am Tier mit Nikotinsäure eine Fibrinolyse auszulösen. Dennoch haben Sailer und Eber (86) bei Kaninchen eine wesentlich gesteigerte Thrombolyse experimenteller Thromben mit Nikotinsäure und Heparin gegenüber der Wirkung von Heparin allein nachweisen können.

Wie erwähnt und in unseren Vergleichs-Versuchen gezeigt, lässt sich die Nikotinsäure-Fibrinolyse an derselben Versuchsperson nicht genau reproduzieren: die auslösbare fibrinolytische Aktivität wird immer kleiner. Dieses Phänomen stimmt überein mit den Wirkungen wiederholter Pyrexal-Injektionen. Eine Wirkungsabschwächung der Nikotinsäure beobachteten auch Kraupp, Schnetz und Stormann (66) im Tierversuch an

Kaninchen, denen sehr hohe Dosen Cholesterin verabreicht wurden.

Für eine Behandlung mit dem Kombinations-Präparat Nikotinsäure-Heparin (und Adrenoxyl zusätzlich) empfiehlt sich darum nach unseren Beobachtungen, gleich zu Anfang hoch zu dosieren: ein Beginn mit kleinen Dosen, die allmählich gesteigert werden, kann die Ausbildung einer refraktären Phase begünstigen.

Die Auswirkungen des Heparins sind in jeder Hinsicht günstig: es beeinflusst die Gerinnung, wie gezeigt, im Sinne einer leichten Hypokoagulämie, steigert die fibrinolytische Aktivität, verändert -nach von Kaulla (60) - das Fibrin derart, dass es für Plasmin leichter angreifbar ist, bewirkt keine Veränderungen des Blutbildes, führt zu einer Vasodilatation (31) und einer Steigerung des Pfortaderzeitvolumens (107), die über die Eröffnung portocavaler Anastomosen erklärt wird.

Aufgrund der von uns beobachteten Nikotinsäure-Wirkungen wurde von Beller ein Behandlungsplan aufgestellt, den wir in Tabelle VI wiedergeben.

Die Nikotinsäure-Heparin (-Adrenoxyl)-Therapie kann innerhalb einer Antikoagulantien-Behandlung durchgeführt werden. Die Zeiten für die Injektion sind aus der Tabelle zu ersehen. Eine einmalige Injektion von Nikotinsäure-Heparin pro die er-

scheint ausreichend. Gegebenenfalls könnte das Präparat auch mehrmals am Tage verabreicht werden: dazu liegen jedoch keine Vergleichs-Versuche vor. Allerdings ist dann darauf zu achten, dass die Injektion während einer Phase der abklingenden Heparin-Wirkung vorgenommen wird. Der unbeeinflusste Quick-Wert ermöglicht die Anwendung des Medikamentes auch während der Behandlung mit Cumarin. Eine Überlagerung der Heparin- und Cumarin-Wirkungen führt im allgemeinen zu Blutungen: der Übergang von einer initialen Heparin- auf eine Cumarin-Therapie kann daher zu Schwierigkeiten führen. Eine Summations-Wirkung jedoch ist bei dem Kombinations-Präparat nicht zu befürchten. Das zeigt die unbedeutende Verlängerung der Werte des Globaltests (Heparin-, Thrombin-, Recalcifizierungszeit und Thrombelastogramm), die nicht annähernd heranreicht an die Verlängerung einer therapeutischen Dosierung des Heparins (gefordert wird der Nachweis der Verdoppelung des Ausgangswertes 2 bis 3 Stunden nach der Injektion).

Aber auch unabhängig von einer Antikoagulantien-Behandlung kann die Nikotinsäure-Heparin (-Adrenoxyl)-Kombination angewendet werden. Besonders dürfte diese Behandlungsweise in Betracht kommen, bei cerebralen Durchblutungsstörungen, für welche die Nikotinsäure und das ihr verwandte Ronicol (vergl. (97)) seit langem in Gebrauch sind. Da bei Patienten

Mit den Symptomen der Cerebral-Thrombose die Differential-Diagnose zwischen Blutung und Thrombose Schwierigkeiten macht, ist die Behandlung mit Antikoagulantien umstritten: für die von uns gewählte Heparin-Dosis aber gilt diese Einschränkung nicht: sowohl bei der vermuteten Cerebral-Thrombose als auch in der Augenheilkunde, in der gleicherweise die differential-diagnostische Schwierigkeit zwischen Retina-Thrombose und Blutung besteht, kann das Präparat bedenkenlos angewendet werden.
Wird nur das Kombinationspräparat ohne zusätzliche Antikoagulantien verabreicht, ist eine gerinnungs-analytische Überwachung nicht nötig.

Die per-orale Nikotinsäure-Medikation führt nach Befunden Weiners et al. (105) zu keiner Fibrinolyse-Aktivierung. Dem stehen die Mitteilungen von Meneghini (76), Wilson und Fostiropoulos (106) und Imhof et al.(53) gegenüber, die auch nach Nikotinsäure-oral eine Fibrinolyse bzw. gesteigerte fibrinolytische Aktivität nachweisen konnten, wenn auch insgesamt die Wirkung schwächer war als nach i.v.-Applikation.
Während der Behandlung einer Hypercholesterinämie mit Nikotinsäure und Pyridoxin (3 g bzw. 3 mg oral) wurde beobachtet, dass Ascorbinsäure, Rauwolfia und Metrazol -zugleich verabreicht- die Nebenwirkungen der Nikotinsäure verringerten (101). Leberfunktionsproben, die während 10-wöchiger

Nikotinsäure-Behandlung durchgeführt wurden, liessen keinerlei Anzeichen einer Leberschädigung erkennen. An anderer Stelle (100) wird über die orale Nikotinsäure-Behandlung einer Hypercholesterinämie mit 3 g / die (4,5 g, gelegentlich auch 6g / die) berichtet (nach Abfall des Cholesterinspiegels wurde die Dosis auf 1,5 g / die gesenkt). Die Nebenwirkungen -Pruritus, Urticaria, Nausea, Erbrechen- wurden im Laufe der Therapie geringer. Bei einigen Patienten wurde die Medikation auch kurze Zeit unterbrochen: die Nebenwirkungen blieben bei erneutem Einsetzen der Therapie aus.

Bleibt für die fibrinolytische Behandlung von frischen Thrombosen und Thrombo-Phlebitiden, von Lungen-Embolien und unter Umständen auch von Herz-Infarkten zur Zeit die i.v.-Infusion hochgereinigter Streptokinase die aussichtsreichste Therapie (14, 32, 39), wird Nikotinsäure sich doch für die Behandlung peripherer, besonders cerebraler Durchblutungsstörungen behaupten können.

Im folgenden soll kurz über Behandlungs-Erfolge verschiedener Autoren mit Nikotinsäure berichtet werden.
Mentha und Stepanovicius (77) führten mit Nikotinsäure eine Spätbehandlung an 20 Patienten durch, die an einem Status nach Apoplexie infolge Hirnblutung, Embolie oder Erweichungs-

herd mit Hemiplegie oder starker Hemiparese litten. Bei 10 von 13 Patienten konnte eine deutliche Besserung "mit Sicherheit" auf die Nikotinsäure-Behandlung zurückgeführt werden.

Steinmann und Imhof (98) empfehlen zur Behandlung der Hemiplegie in den ersten Tagen nach dem Insult mindestens zwei - bis dreimal täglich i.v. Nikotinsäure-Injektionen von 50 - 100 mg. Zur Behandlung der Lähmungen betrachten sie die Nikotinsäure als wertvolles Adjuvans, das den anderen Mitteln überlegen sei: in jedem Fall soll darum Nikotinsäure über den akuten Zustand des Schlaganfalls hinaus längere Zeit weitergegeben werden, später auch per os, möglichst auf leeren Magen, da dann die Wirkung besser sei.

Ronicol hat sich von den Nikotinsäure-Präparaten nach Reisner am besten bewährt: eingehend beschreibt er Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie des cerebralen Insultes (84). Bei Behandlung der Paralysis nervi facialis (Bell'sche Lähmung) mit 100 - 250 mg Nikotinsäure/die, beobachtete Kime (62) hervorragende Ergebnisse innerhalb von 2 - 4 Wochen.

Über geringfügige Besserung des Elektro-Encephalo-Gramms schizophrener Patienten (3 von 8) unter Nikotinsäure-Behandlung ( 1 g/die) berichtet O'Reilly (80/81). Fritton (36)

konnte zum Teil gute Erfolge bei Migräne beobachten: die kurmässige Behandlung ( 2 bis 4 Monate ) an 50 Patienten mit anfangs täglichen Injektionen von Benicot (Hoffmann - La Roche), danach mit 0,6 bis 1,0 g Nikotinsäure / die führte bei 11 Patienten zu Beschwerde-Freiheit, bei 19 zu deutlicher Besserung. In diesen Fällen scheint Nikotinsäure die Migräne-bedingende spastische Tonuslage der Gefässe durchbrochen zu haben. Günstig soll sich die Vasodilation auch auf das Ohrenausen auswirken. (Flottorp und Wille (33) - Beginn der Behandlung mit 25 - 100 mg i.v., täglich werden die Dosen um 5 mg erhöht, anschliessend 100 mg per os gegeben). Besonders gute Erfolge zeigten sich in der Behandlung des kryptogenetischen Ohrensausens und des Ménière'schen Syndroms.

Die Behandlung der Akne vulgaris mit Nikotinsäure an 31 Patienten durch Marchand (74) führte in 12 Fällen zu guten, in 15 Fällen zu mittelmässigen bis geringen Erfolgen, einmal zu ungenügendem Ergebnis. Drei weitere Kranke brachen nach einer Woche die Behandlung ab, weil ihre Seborrhoe sich verschlechtert hatte.

Eine Verkürzung der Kreislaufzeit beobachteten Colonna und Rizzi (21) nach 30 mg Nikotinsäure i.v. (als Natrium-Salz): die vasodilatatorisch-spasmolytische Wirkung der Nikotinsäure soll zu einer Herabsetzung des pulmonalen Gefässwiderstandes führen. Nach Beobachtung von Sentjurina-Beklesová (88) wird die Therapie der Dysenterie mit Sulfon-

namiden durch anschliessende, noch deutlicher durch gleichzeitige Nikotinsäure-Behandlung verbessert.

Henkel (46) verwendete die Nikotinsäure aufgrund ihrer cholesterinspiegel-senkenden und der durchblutungs-fördernden Wirkung wegen zur Behandlung der cerebralen Praesklerose (dreimal täglich 25 mg Niconacid (Wander) vor den Hauptmahlzeiten, Steigerung bis zu dreimal 100 mg und mehr bis sich ein etwa zweistündiges Wärmegefühl einstellte). Wohlbefinden, Leistungsfähigkeit und körperliche und psychische Funktionen, die durch Störungen der Hirndurchblutung beeinträchtigt waren, besserten sich während einer Beobachtungszeit von über zwei Jahren.

Auch Hoff (50) berichtet über gute Erfahrungen mit Nikotinsäure bei Sklerotikern, die verwirrt und völlig teilnahmslos waren ( 1/2 Amp. Niconacid über 1 h als i.v.-Dauertropf-Infusion): die Patienten seien manchmal unter dieser Behandlung innerhalb weniger Stunden oder Tage völlig klar geworden und auch der neurologische Befund ~~konnte~~ rasch gebessert werden.

Die Kombination von Nikotinsäure und Heparin hat Roskam (85) aufgrund von Untersuchungen an Kaninchen und rein empirisch seit längerem mit gutem Erfolg angewendet.

Die Thrombolyse - Versuche Sailers und Ebers (86)

haben Roskams Befunde bestätigt und erweitert. Dürfen die Ergebnisse des Tierversuches auf den Menschen übertragen werden -und das war bisher in der Thrombolyse-Forschung üblich- würde das bedeuten, dass die Kombination Nikotinsäure - Heparin auch beim Menschen eine Thrombolyse bewirkt.

Die gegenüber reiner Nikotinsäure verstärkte Wirkung der von uns beschriebenen Kombination von Nikotinsäure und Heparin rechtfertigt die Hoffnung, dass die guten therapeutischen Erfolge, die Roskam, Mentha und Stepanovicius, Steinmann und Imhof, Reisaner und andere beschrieben haben, verbessert werden können.

## Zusammenfassung

An 50 Versuchspersonen wurde die Fibrinolyse-Aktivierung durch Nikotinsäure bzw. Nikotinsäure- und Heparin (und/oder Adrenoxyl) untersucht.
Zur Anwendung kamen die Thrombelastographie nach Hartert, Bestimmung der Thrombin-, Heparin- und Recalcifizierungszeit und des Quick-Wertes, in zwei Versuchen auch die Bestimmung der Faktoren II, V, VII bzw. VIII und IX, der Fibrin-Platten-Test nach Astrup und Müllertz und Bestimmung der Leukocyten-Zahlen und des Differential-Blutbildes.

Nikotinsäure führte in 13+ von 17 Fällen zu einer Fibrinolyse (Total-Lyse) im Thrombelastogramm.
Nikotinsäure und Heparin (weniger als 1.000 I. E.) induzierte in 9 von 16 Fällen,
Nikotinsäure und Heparin (mehr als 1.000 I. E.) in 3 von 8 Versuchen eine Fibrinolyse.
Werden sämtliche Nikotinsäure-Injektionen mit und ohne Kombination ausgewertet, tritt eine Lyse in 60 % der Fälle auf.

Die Ergebnisse Imhofs et al. hinsichtlich der thrombelastographischen Untersuchung können wir bestätigen: Nikotinsäure führt 10 und 20 min p.i. zu einer Verkürzung des r-Wertes, was eine initiale Hyper-

koagulämie bedeutet. Heparin- und Thrombin-Zeit dagegen lassen in den entsprechenden Proben eine geringfügige Verlängerung erkennen.

Recalcifizierungszeit, Quick-Wert und die Faktoren II, V, VII und VIII und IX blieben unbeeinflusst ( nur zwei Versuche mit schwacher fibrinolytischer Aktivität). Gesetzmässigkeiten zwischen den Ergebnissen der Gerinnungstests und fibrinolytischer Aktivität konnten nicht nachgewiesen werden.

Als empfindlichste und zugleich physiologischste Untersuchungs-Methode erschien die Thrombelastographie: die mit ihr gewonnenen Ergebnisse stimmen qualitativ und quantitativ annähernd mit denen des Fibrin-Platten-Tests überein.

Die Untersuchung der Leukocyten-Zahl und des Differential-Blutbildes ergab etwa gleichbleibende Werte für die Lymphocyten-Zahl und einen Neutrophilen-Sturz während der ersten 20 min p.i., dem eine Neutrophilie folgte.

Die Kombination von Nikotinsäure mit Heparin beseitigte nicht nur die thrombelastographisch beobachtete Hyperkoagulämie, sondern steigerte auch -mit Heparin in kleinen Einheiten- die fibrinolytische Aktivität.

Mit grösseren Heparin-Dosen liess dieser Effekt sich nicht in gleicher Weise hervorrufen: nach unseren Versuchen fördern die Fibrinolyse kleine Heparin-Einheiten (1.000 - 1.500 I. E.):

durch höhere Dosen wird sie gehemmt.

Möglicherweise verstärkt auch die Nikotinsäure die gerinnungshemmende Wirkung grösserer Heparin-Dosen.

Adrenoxyl steigert die fibrinolytische Aktivität von Nikotinsäure bzw. Nikotinsäure und Heparin zusätzlich, ohne die Heparin-Wirkung zu beeinflussen.

Die Ergebnisse des Fibrin-Platten-Tests und der Leukocytenzählung sowie des Differential-Blutbildes stimmen mit denen nach Injektionen von Nikotinsäure überein.

In vitro blieben Nikotinsäure und entsprechende Kombinationen fibrinolytisch unwirksam.

Stoffwechsel und Nebenwirkungen der verabreichten Substanzen werden -soweit sie bis heute bekannt sind- besprochen.

Im Vergleich mit den Beobachtungen anderer Autoren, die ebenfalls die Wirkungen der Nikotinsäure-Applikation untersuchten, wird versucht, eine Hypothese des Wirkungs-Mechanismus zu begründen.

Literatur - Verzeichnis


(1) Abe, T.: Fibrinolysis and its Clinical Significance. Asian Med. J. 3, 378 - 382 (1960)

(2) Abe, T.: Mündliche Mitteilung

(3) Ablondi, F.B. and De Renzo, E.C.: Mechanism of Clot Lysis by Streptokinase and Effects of Epsilon-Aminocaproic Acid. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102, 717 (1959)

(4) Altschul, R., Hoffer, A., and Stephen, J.D.: Influence of Nicotinic Acid on Serum Cholesterol in Man. Arch. Biochem. Biophys. 54, 558 (1955)

(5) Altschul, R.: Die Beeinflussung des Blutcholesterinspiegels und der experimentellen Atherosklerose durch Nikotinsäure. Zschr. Kreislf-Forsch. 45, 573-576 (1956)

(6) Astrup, T.: Die Bedeutung der Fibrinolyse. Medizinische Grundlagenforschung, Band II, S. 195-221. (Herausgegeben von K. Fr. Bauer) Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959).

(7) Astrup, T. and Müllertz, S.: The Fibrin Plate Method for Estimating Fibrinolytic Activity. Arch. Biochem. Biophys. 40, 346 (1952)

(8) Astrup, T. and Sterndorff, I.: The Effects of Sodium Citrate and of Excess of Plasminogen on Fibrinolytic Agents. Biological Institute, Carlsberg Foundation, Copenhagen, Denmark. (1960).

(9) Astrup, T.: Mündliche Mitteilung

(10) Bassen, F.A., Etess, A.D., and Rosenthal, I.:
Leukopenia Following Administration of Nicotinic Acid.
Blood 7, 623-630 (1952)

(11) Beller, F.K. und Schumacher, G.:
Über die Kombination von fibrinolytischer und Antikoagulantien-Therapie.
Dtsch. med. Wschr. 82, 2029 - 2031 (1957)

(12) Beller, F.K.: in "Klinik und Therapie der Nebenwirkungen", siehe (68)

(13) Beller, F.K. und Glas, P.:
Inhibition of Clotting as the Result of Plasminogen Activation by Streptokinase.
II. Analytical Studies of the Clotting Mechanism.
Thromb. Diath. Haem. 4, 520 - 533, (1960)

(14) Beller, F.K. und Nagel, W.:
Thrombolyse: eine neue Therapie thromboembolischer Erkrankungen.
Med. Welt Nr. 36 u. 37 (1960)

(15) Bierman, H.R., F.L. Cordes, K.H. Kelly et A. Napp:
Stockage des leucocytes après injection de niacine.
Rev. d'hématologie 12, 625-634 (1957)

(16) Bierstedt, P.:
Die Beziehung des fermentativen Fibrin-Abbaues zur Fibrinreifung.
Hoppe-Seyler's Zschr. f. physiol. Chemie 305, 158 - 164 (1956)

(17) Braconier, Fr., Le Bihan, H. et Beaudet, C.:
L'Adrénochrome et ses Dérives.
Arch. internat. pharmacodyn. thérap. 69, 181 (1943)

(18) Braunsteiner, H. und Sailer, S.:
Über Veränderungen der Lymphocytengrösse bei primär chronischer Polyarthritis und ihre Beeinflussung durch Cortison.
Wien. Zschr. Inn. Med. und ihre Grenzgebiete 40, 1-6 (1959)

(19) Braunsteiner, H. und Sailer, S.:
Über Veränderungen der Lymphocytengrösse durch Nikotinsäure
Wien. Zschr. Inn. Med. und ihre Grenzgebiete 40, 6 - 10 (1959)

(20) Braunsteiner, H., Sailer, S. und Weippl, W.:
Über den Einfluss von Nikotinsäure und Heparin auf den Eisenstoffwechsel
Blut V, 149 - 154, (1959)

(21) Colonna, L. und Rizzi, D.:
Azione dell' acido nicotinico sulla velocità di circolo nel cuore polmonare cronico e nella cardiopathia mitralica (Wirkung von Nikotinsäure auf die Kreislaufgeschwindigkeit bei Cor pulmonale chronicum und bei Mitralfehlern.)
Cuore 40, 210-220 (1956), ref. in Kongr.-zbl. inn. Med. 177, 106 (1957)

(22) Copley, A.L.:
Thrombose und Embolie, Basel 1954, p. 452
Thrombosis and Thrombo-Embolization in Blood Capillaries.

(23) Cranston, W.I., Goodale, F.Jr., Snell E.S. and Wendt, F.+:
The Role of Leukocytes in the Initial-Action of Bacterial Pyrogens in Man.
Clin. Science 15, 219-226 (1956)

(24) Deutsch, E.:
Blutgerinnungsfaktoren - Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie, Neue Folge, I. Band
Verlag Franz Deuticke, Wien, 1955

(25) Deutsch, E. und Elsner, P.:
The Mechanism of Fibrinolysis Induced by Bacterial Pyrogens
Thromb. Diath. Haem. 3, 286-296 (1959)

(26) Deutsch, E., Elsner, P. und Kratochwil, A.:
Über die Wirkung bakterieller Pyrogene unter besonderer Berücksichtigung der Fibrinolyse.
Wien. klin. Wschr. 71, 586-589 (1959)

(27) Diener, U.: Untersuchung über methodische Probleme der Fibrinolyse
Inaug. Diss. (Med. Fakultät, Univ. Tübingen, Univ. -Frauenklinik, 1960)

(28) Eiber, [illegible], Danishefsky, I., and Borrelli, F.J.
Physiological Disposition of Heparin
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
98, 672-674 (1958)

(29) Eichenberger, E.: Fibrinolyse nach intravenöser Injektion bakterieller Pyrogene.
Acta neuroveg. 11, 201 (1955)

(30) Eichenberger, E., Schmidhauser-Kopp, M., Hurni, H., Fricsay, M. und Westphal, O.:
Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharids) aus Salmonella abortus equi.
(Schweiz. med. Wschr. 85, 1190, 1213 (1955)

(31) Engelberg, H.: Heparin Therapy of Severe Coronary Atherosclerosis, with Observations of its Effect on Angina Pectoris, the Two--Step-Electrocardiogramm and the Ballistocardiogramm.
Amer. J. Med. Sc. 224, 487-495 (1952)

(32) Fletcher, A.P., Alkjaersig, N., and Sherry, S.:
The Maintenance of a Sustained Thrombolytic State in Man.
I. Induction and Effects
J. Clin. Invest. 38, 1096-1110 (1959)
II. Clinical Observations on Patients with Myocardial Infarction and Other Thrombolytic Disorders.
J. Clin. Invest. 38, 1111-1119 (1959

(33) Flottorp, G. and Wille, C.:
Nicotinic acid treatment of tinnitus
A clinical-audiological examination
(Nikotinsäurebehandlung des Ohrensausens.)
Acta oto-laryng. (Stockh.)
118, 85-99 (1954)

(34) Fonio, A: Über die fibrinolytischen Vorgänge und ihre Auswirkung in klinischer Hinsicht.
Medizinische Nr. 40: 1563-1568(1958)

(35) Friedländer M.: Über Blutstillung und Schockbekämpfung in der Chirurgie. Mat. Med. Nordmark, Wiss. Beiblatt 8, Nr. 17 (1956)

(36) Fritton, M.: Über die Behandlung der Migräne mit Nikotinsäureamid (Benicot). Medizinische Nr. 38, 1350-1351 (1955)

(37) Goldner, M.G.: Über die Nikotinsäure-Behandlung der Hypercholesterinämie. Zschr. Kreislf. -Forsch. 49, 251 (1960)

(38) Goossens, N.: Die tierexperimentelle Prüfung thromboembolieverhütender Mittel mit dem Myotoxin-Thrombokinase--Test (MTT). Thrombose und Embolie, Verlag Benno Schwabe, Basel, 1954, S. 370 - 373.

(39) Gross, R., Hartl, W., Kloss, G., Rahn, B.: Thrombolyse durch Infusion hochgereinigter Streptokinase. Erfahrungen und Untersuchungen an den ersten 50 Kranken. Dtsch. med. Wschr. 85, 2129-2141 (1960)

(40) Haller, H. und Strauzenberg, S.E.: Zur Frage der Wirksamkeit der Nikotinsäure auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel Zschr. f. d. ges. inn. Med. u. Grenzgebiete 12, 954-956 (1957)

(41) Halpern, B.N., Biozzi, G., Benacerraf, B., and Stiffel, C.: Phagocytosis of foreign red blood cells by the RES. Amer. J. Physiol. 189, 520 (1957)

(42) Halse, Th.: Das fibrinolytische Potential-Enzymologie, Pathologie u. Klinik. Medizinische Nr. 50/51 (1958)

(43) Halse, Th. Enzymologie der spontanen und therapeutisch induzierten Fibrinolyse. Zschr. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. XI, (1960) Heft 1.

(44) Halse, Th.: Fibrin, Fibrinolyse und Arteriosklerose. Med. Welt Nr. 33/34: 1662-1668 (1960)

(45) Helwig, B.: Moderne Arzneimittel. Eine Spezialitätenkunde nach Indikationsgebieten für Ärzte und Apotheker
S. 514/515
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft m. b. H., Stuttgart (1956).

(46) Henkel, H.: Über die Behandlung der zerebralen Präsklerose.
Ärztl. Praxis Nr. 48, 6 (1956)

(47) Hörder, M.H. und Kickhöfen, B.:
Vergleichende Untersuchungen über den Nachweis der Fibrinolyse nach Injektion eines bakteriellen Lipopolysaccharids (Pyrexal).
Acta Haemat. 17, 321-332 (1957)

(48) Hörder, M.H. Kickhöfen, B. und Wendt, F.:
Aktivierung der Fibrinolyse beim Menschen durch ein bakterielles Pyrogen - Der Einfluss von Phenylbutazon und Heparin auf Fibrinolyse, Blutgerinnung und Fiederreaktion
Klin. Wschr. 36, 164-166 (1958)

(49) Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie
5. Aufl. (1957) S. 298 ff.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

(50) Hoff, F.: Behandlung innerer Krankheiten.
9. Aufl. (1960) S. 728 - 729.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

(51) Hoffer, A.: Effect of Niacin and Nicotinamide on Leukocytes and Some Urinary Constituents.
Canad. M.A.J. 74, 448-451 (1956)

(52) Horn, H.-D. und Bruns, F.H.:
Der Inhibitor-Effekt des Heparins auf verschiedene DPN- und TPN-abhängige Enzyme und auf die Pyruvatkinase.
Verhdlg. dtsch Ges. inn. Med.
65, 407-410 (1959)

(53) Imhof, P., Imhof M., Eichenberger, E. und Lauener H
Über die Aktivierung der Fibrinolyse durch Verabreichung von Nikotinsäure
Schw. med. Wschr. 89, 736-740 (1959)

(54) Jürgens, J. und Beller, F.K.:
Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959

(55) Jürgens, J.: Die klinische Bedeutung fibrinolytischer Vorgänge. Dtsch. med. Wschr. 84, 2285-2289 (1959)

(56) Jung, E.G. und Duckert, F.: Wirkung von Plasmin (fibrinolysin) auf die Gerinnungsfaktoren. Schw. med. Wschr. 90, 1239-1241 (1960)

(57) Kaiser, E.: Das fibrinolytische System des Blutes Wien. klin. Wschr. 71, 489 (1959)

(58) v. Kaulla, K.N.: Versuch zur Auslösung der Fibrinolyse durch Injektion fibrinolytischen Fermentes. Klin. Wschr. 29, 422-423 (1951)

(59) v. Kaulla, K.N. Die klinische Bedeutung der Fibrinolyse und ihre Beziehung zu den Antikoagulantien Verhdlg. dtsch. Ges. inn. Med. 58, 340-343 (1952)

(60) v. Kaulla, K.N., and McDonald, T.S.: The Effect of Heparin on Components of the human Fibrinolytic System. Blood 13, 811-821 (1958)

(61) v. Kaulla, K.N.: Components of the Human Fibrinolytic System in Blood and Urine and Their Relationship to Therapeutic and Spontaneous Fibrinolysis. (in "Connective Tissue, Thrombosis, and Atherosclerosis", p. 259 - 283, edited by I.H. Page Academic Press, New York and London (1959)

(62) Kime, Ch. E.: Bell's Palsy: a New Syndrome Associated witz Treatment by Nicotinic Acid. A Guide to Adequate Medical Therapy Arch. Otolaryng. Chicago, 68, 28 - 32 (1958)

(63) Koller, Th., Merz, W.R., Stamm, H. u. Marbet, R.: Thrombose und Embolie in Geburtshilfe und Frauenheilkunde in Seitz - Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. 1. Erg. Bd. 1957

(64) Koller, F. : Fibrinolyse
Schweiz. med. Wschr. 90, 1233 (1960)

(65) Kraupp, O. und Schnetz, E.:
Die Wirkung der Nikotinsäure auf den Cholesterin-Stoffwechsel (Mitteilung)
Wien. klin. Wschr. 70, 107-108 (1958)

(66) Kraupp, O., Schnetz, E. und Stormann, H.:
Untersuchungen über den Mechanismus der hypocholesterinämischen Wirkung der Nikotinsäure
Zschr. ges. exper. Med. 129, 601-614 (1958)

(67) Kraupp, O. und Schnetz, E.:
Der Einfluss des Heparins auf die Hypocholesterinämische Wirkung der Nikotinsäure.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. und Pharmak. 235, 103-112 (1959)

(68) Kuemmerle, H.P., Senn, A., Rentschnick, P., Goossen
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960

(69) Kwaan, H.C., and McFadzean, A.J.S.:
Inhibition of Fibrinolysis in vivo by feeding Cholesterol.
Nature 179, 260 (1957)

(70) Lamborg, M. Stolzenbach, F.E. and Kaplan, N.O.:
The Nicotinic Acid Analogue of DPN.
J. Biol. Chem. 231, 685-694 (1958)

(71) Lasch, H.G.:
Unveröffentliche Mitteilung
5. Symposion der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung (München, 1960)

(72) Lassen, M.:
Heat Denaturation of Plasminogen in the Fibrin Plate Method.
Acta physiol. scand. 27, 371 (1953)

(73) Macfarlane, R.G., and Biggs, R.:
Fibrinolysis. Its Mechanism and Significance.
Blood 3, 1167-1187 (1948)

(74) Marchand, W.E.: Le traitement de l'acné vulgaire par vasodilatation produite avec l'acide nicotinique. Military Medicine, 117, 60-62 (1955)

(75) Mayer, W. und Matis, P.: Zur Frage der Thromboembolie-Förderung durch Unterdosierung von Antikoagulantien. Medizinische II, 1701-1705 (1959)

(76) Meneghini, P. und Piccinini, F.: Arch. Maragliano 14, 69 (1958) zit. nach (54).

(77) Mentha, J. und Stepanovicius, J.: Zur Anwendung der Nikotinsäure bei cerebralen Durchblutungsstörungen, insbesondere beim Status nach apoplektischem Insult mit Hemiplegie. Helv. Acta Med., Serie A 18, 608-631 (1951)

(78) Merigan, Th.C., Farquhar, J.W., Williams, J.H., and Sokolow, M. Effect of Chylomicrons on the Fibrinolytic Activity of Normal Human Plasma in Vitro. Circulation Research VII, 205-209 (1959)

(79) Meyler, L.: Schädliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln. Springer-Verlag Wien, 1956,
S. 273 (Nikotinsäure)
S. 255 (Heparin)
S. 55 (Adrenoxyl)

(80) O'Reilly, P.O.: Nicotinic acid therapie and the chronic schizophrenic Dis. Nerv. System 16, 67-72 (1955)

(81) O'Reilly, P.O., and Keogh, R.P.: Effect of Niacin on the EEG of Psychosis with Cerebral Arteriosclerosis. Dis. Nerv. System, N.Y. 19, 100 - 103 (1958)

(82) Pichotka, J. und Mayer, K.:
Experimentelle Untersuchungen über die perkutane Wirksamkeit gerinnungshemmender Substanzen. Verstärkung der Wirkung intravenös zugeführten Heparins durch perkutane Hirudoid-Applikation
Arzneimittel-Forsch. 4, 277-282 (1954)

(83) Piper, J.
The Fate of Heparin in Rabbits after Intravenous Injection. Filtration and Tubular Secretion in the Kidneys.
Acta pharmacol. (Kbh) 3, 373-384 (1947)

(84) Reisner, H.:
Die Pathogenese, Differential-Diagnose und Therapie des cerebralen Insultes.
Zschr. f. Alternsforsch. 12, 140 - 153, (1958/59)

(85) Roskam, J.:
Traitement précoce des accidents cérébraux d'origine circulatoire.
Rev. méd. Liège III, 494-498 (1948)

(86) Sailer, S und Eber, O.:
Über Thrombolyseversuche an Kaninchen mit einer kombinierten Nikotinsäure-Heparinbehandlung
Klin. Wschr. 38, 548-551 (1960)

(87) Sandritter, W., Huppert, M. und Schlüter, G.:
Zur Frage der Fibrinolyse an experimentellen Gerinnungs- und Abscheidungsthromben.
Klin. Wschr. 36, 651-655 (1958)

(88) Sentjurina-Beklesová, T.S.:
Therapie der Dysenterie mit Sulfonamiden und Nikotinsäure.
Kliničeskaja medicina (Moskva) 5, 67 (1955), ref. in Fortschr. Med. 74, 491 (1956)

(89) Sherry, S.:
The Firinolytic Activity of Streptokinase Activated Human Plasmin
J. clin. Invest. 33, 1054-1063 (1954)

(90) Sherry, S.: and Alkjaersig, N.:
Studies on the Fibrinolytic Enzyme of Human Plasma
Thromb. Diath. Haem. 1, 264-288 (1957)

(91) Sherry, S., Lindemeyer, R.I., Fletcher, A.P. and Alkjaersig, N.:
Studies on Enhanced Fibrinolytic Activity in Man.
J. Clin. Invest. 38, 810-822 (1959).

(92) Sherry, S., and Fletcher, A.P.:
Proteolytic Enzymes: a therapeutic evaluation
Clinical Pharmacology and Therapeutic 1, 202-226 (1960)

(93) Shulman, S., Alkjaersig, N., and Sherry, S.:
Physicochemical Studies on Human Plasminogen (Profibrinolysin) and Plasmin (Fibrinolysin).
J. biol. Chem. 233, 91-97 (1958)

(94) Skořepa, J., Novak, S. et al.:
Proteolytische und antiproteolytische Aktivität des menschlichen Serums nach intravenöser Heparin-Injektion.
Das ärztl. Laboratorium, Würzburg, 5, 219-221 (1959).

(95) Stauder, K.H.: Adrenoxyl (unter "Referate der Schriftleitung - Recipe")
Med. Klinik 54, 533 (1959)

(96) Steinhilber, W.: Untersuchungen über die Bestimmung der gesamtfibrinolytischen Aktivität des Plasmas mit der Kaseinmethode.
(Inaugural-Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Univ.-Frauen-Klinik, 1960)

(97) Steinke, H.J.: Therapeutische Beeinflussung peripherer und cerebraler Durchblutungsstörungen mit verschiedenen Nikotinsäure-Derivaten.
Zentralbl. Chir., Leipzig 83, 444-451 (1958)

(98) Steinmann, B. und Imhof, P.:
Die Behandlung der Hemiplegie
Verlag H. Huber, Bern (1955)

(99) Stüttgen, G., Hofmann, N. und Simmich, W.:
Die Aktivierung der Proteolyse des menschlichen Serums und der Haut durch Heparine.
Klin. Wschr. 35, 1168-1171 (1957)

(100) Nikotinsäure bei Hypocholesterinämie -
Subsidia medica - Zschr. f. Arznei-mitteltherapie und med. -techn. Neuerungen.
9, 76 (1957)

(101) Senkung des Blutcholesterins durch Nikotinsäure und Pyridoxin -
Subsidia medica - Zschr. f. Arznei-mitteltherapie und med. -techn. Neuerungen.
10, 248 - 249 (1958)

(102) Ungar, G.: Inflammation and its Control. A Biochemical Approach.
Lancet II, 742-746 (1952).

(103) Ungar, G.: The Fibrinolytic System and Inflammation
Rev. Canad. de Biol. 12, 253-258(261) (1953)

(104) Weiner, M., Redisch, W., and Steele, J.M.: Occurence of fibrinolytic activity following administration of nicotinic acid.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 98 755 (1958)

(105) Weiner, M., De Crinis, K., Redisch, W. and Steele, J.M.: Influence of Some Vasoactive Drugs on Fibrinolytic Activity.
Circulation XIX, 845--848 (1959)

(106) Wilson, W.L., and Fostiropoulos, G.: Observations on the Use of Nicotinic Acid to Induce in Vivo Fibrinolytic Activity.
Am. J. Med. Sci. 238, 113/591-119/597 (1959)

(107) Witte, S. und Bressel, D.: Die Beeinflussung des Pfortaderzeitvolumens durch Heparin.
Klin. Wschr. 38, 37-40 (1960).

Nachtrag (vgl. S. 68):

Beller, F.K.:

Persönliche Mitteilung

The antiplasmin concentration in human plasma exeeds the total amount of plasminogen activated into plasmin in plasma by a safe but not too large margin.

The antiplasmin concentration seems to be the equivalent of 5 - 8 plasmin caseinolytic units per ml plasma, while the total plasminogen concentration ranges from 2 to 4 caseinolytic units per ml ( Bang).

| -Wert | Puffer-System | Molarität | Standard-Platte | | erhitzte Platte | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Urokinase | Thromb. | UK. | Thrombolysin |
| ) | Phosphat-Puffer | 1/15 | 198, 75 | 90, 5 | ( 88, 75) | 54, 4 |
| | Phosphat- " | 1/15 | 387, 25 | 202, 75 | (134, 75) | 119, 35 |
| | Veronal-Puffer | 1/20 | 203, 85 | 119, 35 | (116, 95) | 94, 55 |
| | Phosphat-Puffer | 1/15 | 502, 75 | 285, 75 | (117, 25) | 125, 75 |
| | Phosphat-Puffer | 1/15 | 587. 25 | 310, 75 | ( --- ) | 138, 75 |
| | Phosphat-Puffer | 1/15(0, 06) | 586, 75 | 361, 65 | (--- ) | 132, 15 |
| | Phosphat+Citrat | 0, 045 | 542, 75 | 328, 75 | ( --- ) | 127, 85 |
| | Veronal | 0, 05 | 453, 75 | 188, 35 | (117, --) | 94, 65 |
| | Veronal+Citrat | 0, 065 | 535, 75 | 135, 45 | (144, --) | 125, 75 |
| | Phosphat | 0, 06 | 626, 55 | 386, 25 | ( 29, 85) | 148, 50 |
| | Phosphat+Citrat | 0, 045 | 617, -- | 199, -- | ( 30, --) | 91, -- |
| | Veronal | 0, 1 | 556, 25 | 249, 75 | (119, 40) | 114, 75 |
| | Veronal | 0, 05 | 469, -- | 232. -- | ( 47, --) | 99, -- |
| | Veronal+Citrat | 0, 065 | 544, -- | 268. -- | (58, -- ) | 123. -- |
| | Veronal | 0, 05 | 530, -- | 347. -- | ( 68. --) | 85. -- |
| | Veronal | 0, 1 | 576. -- | 219, 60 | (113. --) | 138, 80 |
| | Veronal | 0, 05 | 406. -- | 268, -- | (122. --) | 95, -- |
| | Veronal | 0, 1 | 480, 5 | 161, 40 | (203, 90) | 9 0, 55 |
| | Veronal | 0, 05 | 402, -- | 311, -- | (173, --) | 84. -- |

belle 1 : Untersuchungen zur Fibrin-Platten-Methode mit Veronal-, Phosphat und Veronal-Citrat und Phosphat-Citrat-Puffern.
(Näheres siehe Methoden II )
Hof-Grössen in($mm^2$) nach der Formel $F = \pi r^2$ ($F = F_1 - F_2$ )
F : Fibrinolysierte Agar-Fläche ohne ausgestanztes Loch
$F_2$ Fläche des Testloches ($F_2 = 3^2 . \pi = 28, 25$ ($mm^2$) )

| | Phosphat-Puffer (1/15 molar) | Standard-Platte Urokinase (200 E/ml) |
|---|---|---|
| $p_H$ | 5.0 | 101 |
| | 6.0 | 172 |
| | 7.0 | 502 |
| | 8.0 | 680 |
| | 9.0 | 630 |

Tabelle 2: Urokinase-Aktivität auf der Standard-Platte bei $p_H$-Werten zwischen $p_H$ 5 und 9. (Hof-Grösse in $mm^2$, entsprechend Tabelle 1).

| e i t | 0-Wert | 10' p, i, | 20' p. i. | 60' p. i. |
|---|---|---|---|---|
| - Wert | | | | |
| ittelwert<br>imtl. Versuche | 14' 40" | 10' 25"<br>9' 40" *) | 12' 30" | 10' 20" |
| ahrscheinlich-<br>it P | | 0, 01 *) | 0, 1 | 0, 02 |
| - Wert | | | | |
| ittelwert<br>ämtl. Versuche | 5' 35" | 6' 25" | 6' 40" | 5' 17" |
| ahrschein-<br>chkeit P | | 0, 3 | 0, 3 | 0, 5 |
| - Wert | | | | |
| ittelwert<br>ämtl. Versuche | 103 | 83 | 84, 7 | 99, 6 |
| ahrschein-<br>ichkeit P | | 0, 1 | 0, 05 | - - |

): Wurden zur Berechnung nur Ergebnisse von Versuchen mit Lyse verwendet, so liess sich eine Differenz gegenüber dem Ausgangswert noch deutlicher sichern: P lag näher bei 0, 001, etwa bei 0, 004

abelle 3 : 2 mg Nikotinsäure / kg KG, FEG - Werte (10 Versuche)

| Zeit | 0-Wert | 10' p.i. | 20' p.i. | 60' p.i. |
|---|---|---|---|---|
| r - Wert | | | | |
| Mittelwert sämtl. Versuche | 12' 50" | 15' 10" | 16' 10" | 10' 20" |
| Wahrscheinlichkeit P | | 0,4 | 0,01 | 0,3 |
| K - Wert | | | | |
| Mittelwert sämtl. Versuche | 5' 22" | 6,'38" | 7' 50" | 5' 46" |
| Wahrscheinlichkeit P | | 0,5 | 0,001 | 0,2 |
| m - Wert | | | | |
| Mittelwert sämtl. Versuche | 99 | 69,6 | 82,5 | 97,65 |
| Wahrscheinlichkeit P | | 0,01 | 0,05 | -- |

Tabelle 4 : 2 mg Nikotinsäure / kg KG + Heparin ( bis zu 1.000 IE)
TEG - Werte ( 6 Versuche).

| Nikotinsäure-Konzentration | Thrombinzeit (sec) | |
|---|---|---|
| | a) (1 Versuch) | b) (5 Versuche) |
| Ø | 31 | 30 |
| 0,1 | - | 32 |
| 0,5 | 35 | 34,5 |
| 1,0 | 36 | 34,5 |
| 1,5 | 55 | 33 |
| 2,0 | 72 | 39 |
| 2,5 | 152 | 42 |

Tabelle 5: In-Vitro-Versuche mit steigenden Nikotinsäure-Konzentrationen: Thrombinzeit.

Tabelle 6

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1. Tag | | |
| 8.00 | 2-3 Ampullen Solvosal forte | | |
| 9.00 | 20 000 E Heparin<br>oder 400 mg Heparinoid | | |
| 14.00 | | Solvosal forte | |
| | 10 000 E Heparin<br>oder 300 g Heparinoid | | |
| 18.00 | 15 000 E Heparin<br>oder 300 mg Heparinoid | Solvosal forte | |
| | 2. Tag | | |
| 8.00 | 2 - 3 Ampullen Solvosal forte | | |
| 9.00 | 20 000 E Heparin<br>oder 400 g Heparinoid | | |
| 14.00 | | Solvosal forte | |
| | 10 000 E Heparin<br>oder 300 mg Heparinoid | | |
| 18.00 | 10 000 E Heparin<br>oder 300 mg Heparinoid | Solvosal forte | |
| | 3. Tag | | |
| 8.00 | 2-3 Ampullen Solvosal forte | | |
| 9.00 | 20 000 E Heparin<br>oder 400 mg Heparinoid | | |
| 14.00 | | Solvosal forte | |
| | 10 000 Heparin<br>oder 300 mg Heparinoid | | |
| 18.00 | 20 000 Heparin<br>oder 300 mg Heparinoid | Solvosal forte | |
| | 4. Tag | | |
| 8.00 | 2 - 3 Ampullen Solvosal forte | | |
| 9.00 | 20 000 E Heparin<br>400 mg Heparinoid | | |
| 14.00 | | Solvosal forte | |
| | 10 000 E Heparin<br>oder 300 mg Heparinoid | Cumarine | |
| 18.00 | 10 000 E Heparin<br>200 mg Heparinoid | Solvosal forte | |
| | 5. Tag | | |
| 8.00 | 2-3 Ampullen Solvosal forte | | |
| 9.00 | 20 000 E Heparin<br>oder 400 mg Heparinoid<br>Solvosal forte<br>Solvosal forte | | |

Eingerahmt sind die möglichen Zeiten der Solvosal-forte-Injektion, sofern mehrfach am Tag gespritzt werden soll. Die nächstfolgende Heparin-Injektion verschiebt sich dann um 1 h.

Thrombelastographische Ergebnisse

Nikotinsäure ( 2 mg NS / kg KG)

Werte

| eit in) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit min. 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 13' 30" | 10' | 11' 24" | 10' 45" | 139' | 777' | --- |
| 2 | 19' 30" | 15' 53" | 17' 15" | --- | --- | --- | --- |
| 3 | 12' 12" | 11' 15" | 12' | 12' | 522, 5' | --- | --- |
| 4 | 14' 20" | 8' 6" | 13' 15" | 12' 30" | | | |
| 15 | 19' 26" | 10' 54" | 13' 15" | 16' 9" | 76' 30" | 77' 30 | --- |
| 17 | 13' 3" | 11' 30" | (13') | 11' 15" | 282' 30" | --- | --- |
| 59 | 17' 30" | 5' 5" | 12' 5" | 11' 50" | 135' | 111' 30" | --- |
| 60 | 12' | 10' 40" | 9' 20" | 11' | 35' | 58' | --- |
| 57 | 13' 5" | --- | 3' 15" (?) | 11' 30" | -?- | 270' | --- |
| 58 | 12' 15" | 13' | 11' 30" | 3' (?) | --- | --- | --- |

a) Nikotinsäure (2 mg NS / kg KG)

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 1 | 5' 45" | 5' | 6' 30" | 4' |
| V 2 | 8' 3" | 7' 33" | 6' 51" | 6' 18" |
| V 3 | 5' 9" | 3' 54" | 4' 12" | 3' 51" |
| V 4 | 5' 12" | 6' 51" | 6' 6" | 5' 42" |
| V 15 | 7' 54" | 9' 6" | 6' 48" | 7' 3" |
| V 17 | 5' | 5' 30" | (4' 30") | 4' |
| V 57 | 5' 30" | --- | 13' 15" | 5' 15" |
| V 58 | 5' 12" | 6' 12" | 6' 36" | 5' 36" |
| V 59 | 5' | 9' 15" | 5' 30" | 6' 30" |
| V 60 | 4' | 4' 15" | 4' 30" | 4' 25" |

a) Nikotinsäure ( 2 mg NS / kg KG)

Epsilon-Werte (Maximal-Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 1 | 114 | 109 | 108 | 124 |
| V 2 | --- | 74 | 73 | 83,5 |
| V 3 | 138 | 133 | 122 | 138 |
| V 4 | 115 | 87 | 96 | 106 |
| V 15 | 100 | 52 | 59 | 96 |
| V 17 | 85 | 77 | 83,5 | 90,5 |
| V 57 | 81 | --- | 59 | 84 |
| V 58 | 87 | 79 | 77 | 82 |
| V 59 | 90 | 72 | 83,5 | 85 |
| V 60 | 116 | 61 | 85 | 108 |

Thrombin - Zeit
(sec.)

a) Nikotinsäure ( 2mg/kg KG)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V 15 | 32 | 35 | 34 | 33 | 32 | 34 |
| V 17 | 35,5 | 39,7 | 35,2 | 35,2 | 32 | 27 |
| V 57 | 25 | -- | 27,5 | -- | 29 | 27 |
| V 58 | 31 | -- | 30,5 | 29,5 | 29 | 29,7 |
| V 59 | 33 | 34,5 | -- | 31 | 39,5 | 32,5 |
| V 60 | 32 | 29 | -- | 28 | 28 | 32 |

H e p a r i n - Z e i t
(sec)

a) Nikotinsäure ( 2mg / kg KG)

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V 1 | 180 | 232 | 270 | 240 | 210 | 195 |
| V 2 | 217,5 | 210 | 270 | 270 | 180 | 180 |
| V 3 | 150 | 165 | 180 | 190 | 165 | 180 |
| V 4 | 185 | 205 | 177 | 165 | 155 | 158 |
| V 15 | 170 | 180 | 165 | 172 | 200 | 170 |
| V 17 | 155 | 185 | 190 | 185 | 176,5 | 175 |
| V 57 | 182 | -- | 189 | -- | 160 | 183 |
| V 58 | 190 | -- | 210 | 185 | 180 | 186 |
| V 59 | 205 | 220 | -- | 245 | 220 | 177,5 |
| V 60 | 215 | 225 | -- | 190 | 195 | 175 |

Recalzifizierungs- Zeit
(sec)

a) Nikotinsäure (2mg / kg KG)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V 1 | 82,5 | 100,5 | 103,5 | 103,5 | 97,5 | 93,5 |
| V 2 | 107,5 | 99,5 | 112 | 127 | 98,5 | 85,5 |
| V 3 | 100 | 115 | 107 | 111 | 108 | 103 |
| V 15 | (137,5) | 82 | 101 | 107,5 | 104 | --- |
| V 17 | 104,5 | 98 | 87 | 87 | 100,3 | 92,5 |
| V 57 | 99,5 | --- | 125 | --- | 86,5 | 104,5 |
| V 58 | 132,5 | --- | 105 | 110,5 | 94 | 103,5 |
| V 59 | 133 | 100 | --- | 128 | 111 | 74 |
| V 60 | 104,5 | 110 | --- | 96 | 90 | 108,5 |

Q u i c k - W e r t
(sec)

) Nikotinsäure ( 2mg / kg KG)

| e i t (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 18,5 | 19,5 | 17 | 17,5 | 18 | 17,5 |
| 15 | 17,8 | 18,3 | 18 | 17,7 | 17,9 | 17,4 |
| 17 | 19,75 | 17,8 | 17,1 | 18,85 | 17,45 | 17,75 |
| 57 | 19,9 | -- | 20,65 | -- | 19,7 | 20,85 |
| 58 | 20,3 | -- | 20,8 | 19,1 | 19,3 | 19,-- |
| 59 | 20 | 22,5 | --- | 20,7 | 19,25 | 19,4 |
| 60 | 18,3 | 18,5 | -- | 17,6 | 17,1 | 18,1 |

## Thrombelastographische Ergebnisse

b) H e p a r i n( mehr als 1000 E)

r - Werte

| Z e i t (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| V 26 | 13' 54" | 26' 15" | 23' 45" | 8' 24" | 2.000 |
| V 27 | 13' 45" | 71' 45" | 29' | 17' 4" | 2.100 |
| V 33 | 13' 18" | 22' 30" | 17' 30" | 14' 25" | 1.800 |

K - Werte

| Z e i t (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| V 26 | 4' | 17' 45" | 14' 42" | 8' 9" | 2.000 |
| V 27 | 4' 27" | 32' | 17' | 7' 42" | 2.100 |
| V 33 | 5' | 12' 15" | 8' 48" | 5' 30" | 1.800 |

b) H e p a r i n (mehr als 1.000 IE)

Epsilon - Werte (Maximal-Amplitude)

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 125 | 62 | 82 | 98 | 2.000 |
| 27 | 112 | 55,5 | 78 | 92 | 2.100 |
| 33 | 109 | 100 | 104 | 110 | 1.800 |

Thrombin-Zeit
(sec)

b) Heparin (mehrals 1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 26 | 26 | 62 | 52,5 | 33,5 | 29 |
| V 27 | 26 | 72 | 63 | 54,5 | 33,5 |
| V 33 | 28 | 54,5 | 40 | 34 | 27,5 |

H e p a r i n - Z e i t

(sec)

b) Heparin ( mehr als 1 000 IE)

| Z e i t Ä(min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 26 | 180 | 233 | 263,5 | 210 | 197,5 |
| V 27 | 155 | 245 | 245 | 300 | 205 |
| V 33 | 190 | >600 | 245 | 240 | 172,5 |

Recalzifizierungs-Zeit
(sec)

b) Heparin (mehr als 1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 26 | 105,5 | 218 | 223 | 134 | 193,5 |
| V 27 | 113,5 | 214 | 182,5 | 176 | 153 |
| V 33 | 140 | 213 | 204 | 186,5 | 139 |

Q u i c k - W e r t
( sec)

b) Heparin ( mehr als 1.000 IE)

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 26 | 19 | 20 | 20,5 | 19 | 21 |
| V 27 | 20,5 | 23 | 22 | 20,5 | 20,5 |
| V 33 | 18 | 19,3 | 20,5 | 19 | 18 |

Thrombelastographische Ergebnisse

c) Heparin ( 1.000 IE )

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 11 | 16' 53" | 29' 30" | 30' 30" | --- |
| V 12 | 18' 42" | 33' 45" | 29' 30" | 21' 18" |
| V 19 | 14' 24" | 32' | 20' 30" | 15' |

K - Werte

| Zeit (min) | 9 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 11 | 9' 38" | 13' 54" | 12'40" | (6' 30") |
| V 12 | 6' 54" | 20' 9" | 17' 36 | 8' 48" |
| V 19 | 6' | 14' 30" | 9' 18" | 5' 42" |

c) Heparin (1.000 IE)

Epsilon - Werte (Maximal-Amplitude)

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 11 | 83,5 | 71 | 82 | 110 |
| V 12 | 93 | 87 | 85 | 90 |
| V 19 | 106 | 91 | 94 | 107 |

Thrombin-Zeit
(sec)

c) Heparin ( 1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V 11 | 36 | 53 | 53 | 66 | -- | 41 |
| V 12 | 28,5 | 53,5 | 48 | 49,5 | 42,5 | 32 |
| V 19 | 59 | 44 | 37,5 | 33,5 | 35,5 | 32 |

H e p a r i n - Z e i t

( s e c )

c) Heparin ( 1.000 IE)

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V 11 | 190 | 295 | 290 | 240 | -- | 200 |
| V 12 | 215 | 360 | 215 | 240 | 190 | 180 |
| V 19 | 200 | 215 | 220 | 240 | 220 | 200 |

Recalzifizierungs- Zeit
(sec)

c) Heparin (1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V 11 | 104 | 175 | 178,5 | 118 | -- | 128 |
| V 12 | 122 | 235 | 210 | 205 | 207,5 | 101,5 |
| V 19 | (193) | 173 | 173 | 176 | 154 | 116 |

Quick - Wert
(sec)

c) Heparin ( 1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 15 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V 11 | 20 | 18,5 | 20 | 16 | -- | 16,5 |
| V 12 | 18 | 21 | 20,5 | 20,5 | 19 | 19,5 |
| V 19 | 19,4 | 19,5 | 20 | 18,4 | 19,35 | 19 |

Thrombelastographische Ergebnisse

d) Adrenoxyl (1 Amp. à 3 ccm)

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 38 | 8' 27" | 10' 30" | 12' 24" | 4' 50" (?) |

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 38 | 5' | 4' 21" | 4' 45" | 4' 30" |

Epsilon-Werte ( Maximal-Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 38 | 108 | 104 | 103 | 127 |

d) Adrenoxyl (1 Map. à 3 ccm)

Thrombin - Zeit
( sec)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 38 | 28,5 | 30 | 30,5 | 29 | 28 |

Heparin-Zeit
( sec)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 38 | 174 | 168 | 168 | 165 | 169 |

Recalzifizierungs-Zeit
( Sec )

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 38 | 107 | 99 | 104 | 118 | 90 |

Quick-Wert
(sec)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 38 | 19 | 20 | 19 | 19,3 | 18,3 |

Thrombelastographische Ergebnisse

e) Nikotinsäure + Heparin ( mehr als 1.000 IE)
2 mg NS / kg KG

r - Werte

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 22 | 13' 17" | 413' 30" | 98' 15" | 29' 32" | --- | --- | -- |
| V 23 | 13' 29" | 115' 30" | 38' 40" | 17' 18" | --- | --- | -- |
| V 24 | 15' 21" | 423' 30" | 31' 15" | 22' 40" | --- | 144' 30" | -- |
| V 43 | 12' | 31' 45" | 34' 11" | 19' 55" | --- | --- | -- |
| V 44 | 12' 42" | 30' 30" | 23' | 12' 42" | --- | --- | -- |
| V 47 | 12' 10" | 28' 30" | 21' | 12' 20" | 610' | --- | -- |
| V 51 | 6' (?) | 103' | 60' 55" | 25' 5" | --- | --- | -- |
| V 52 | 16' 20" | 50' | 51' | 21' 35" | 37' 30" | 105' 40" | 36 |

) Nikotinsäure + Heparin (mehr als 1.000 IE)
2m g NS/pro kg KG

-Werte

| e i t min) | 0 | 10 | Z0 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| 22 | 5' 39" | --- | 85' 30" | 11' 30" | Z.800 |
| 23 | 5' | 76' 30" | 35' 9" | 7' 30" | 2.250 |
| 24 | 6 ' 9 " | 300' | 36' 15" | 13' 24" | 2.250 |
| 43 | 5' 24" | 15' 39" | 15' | 7' 30" | 1.720 |
| 44 | 3' 51" | 25' 15" | 12' 30" | 5' 39" | 1.980 |
| 47 | 3' 54" | 18' | 11' | 3' 57" | 2.100 |
| 51 | 8' 30" | --- | 27' 15" | 13' 24" | Z.010 |
| 52 | 5' 9" | --- | --- | 8' 24" | 1.860 |

e) Nikotinsäure + Heparin (mehr als 1.000 IE)
2 mg NS / kg KG

Epsilon - Werte (Maximal - Amplitude)

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einh Hepa |
|---|---|---|---|---|---|
| V 22 | 108 | --- | 47 | 98 | 2.80 |
| V 23 | (132) | --- | 91,5 | 104 | 2.25 |
| V 24 | 69 | 27 | 26 | 51 | 2.25 |
| V 43 | 121 | --- | 108 | 117 | 1.72 |
| V 44 | 89 | 56 | 62 | 79 | 1.98 |
| V 47 | 108 | 67 | 60 | 106 | 2.10 |
| V 51 | 100 | --- | 48 | 85 | 2.01 |
| V 52 | 104 | 0,5 | 20 | 96 | 1.86 |

Thrombin - Zeit
(sec)

e) Nikotinsäure + Heparin ( mehr als 1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 22 | 20 | 68,5 | 61,5 | 47 | 37,5 |
| V 23 | 28 | 60,5 | 59,4 | 52,5 | 31,5 |
| V 24 | 24 | 55 | 41 | 35 | 28,5 |

Heparin - Zeit
( sec )

e) Nikotinsäure + Heparin ( mehr als 1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 22 | 190 | >600 | >600 | >600 | >600 |
| V 23 | 190 | >600 | >600 | >600 | 208,5 |
| V 24 | 205 | 300 | 275 | 240 | 207 |

Recalcifizierungs - Zeit
( sec)

e) Nikotinsäure + Heparin ( mehr als 1.000 IE)

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 22 | 91 | 271, 5 | 258, 5 | 214 | 189 |
| V 23 | 98 | 290 | 210 | 230 | 113 |
| V 24 | 106 | 257 | 215 | 202, 5 | 180 |

Quick - Wert
(sec)

e) Nikotinsäure + Heparin (mehr als 1.000 IE )

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 22 | 20 | 24,6 | 22,3 | 21,7 | 22,5 |
| V 23 | 21 | 23 | 22,5 | 20,5 | 19,4 |
| V 24 | 20,05 | 23,5 | 22,2 | 21,3 | 21 |

## Thrombelastographische Ergebnisse

Nikotinsäure + Heparin (1.000 IE und weniger als 1.000 IE)
2 mg NS/kg KG

- Werte

| e i t in) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | 13' 50" | 21' 55" | 13' 55" | 12' 10" | --- | - - | --- |
| 21 | 13' 39" | 19' 33" | 17' 6" | 14' 30" | 130' 30" | 107' 54" | --- |
| 61 | 14' | 16' 25" | 18' 2" | 12' 48" | 311' | 601' | --- |
| 62 | 13' 30" | --- | 13' 30" | 13' 30" | --- | --- | --- |
| 63 | 10' 20" | 6' 30" (?) | 16' 20" | 14' 40" | gr. 1.800 | gr. 1.800 | 1.800 |
| 64 | 11' 10" | 16' 45" | 16' 45" | 2' 30" (?) | 81' | 187' 30" | --- |
| 65 | 14' 30" | 16' 40" | 15' 30" | 4' (?) | 39' 30" | 103' | --- |

f) Nikotinsäure + Heparin ( 1.000 IE und weniger als 1.000 IE)
2 mg NS / kg KG

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Hepa Einh |
|---|---|---|---|---|---|
| V 7 | 6 ' 50" | 10' 6 " | 7' 30" | 5' | 1.00 |
| V 21 | 5' 24" | 7' 27" | 8' 30" | 5' | 1.00 |
| V 61 | 5' | 7' | 7' 30" | 5' | 60 |
| V 62 | 5' 12" | --- | 6' 20" | 6' 6" | 6 |
| V 63 | 5' 30" | 10' 45" | 7' 30" | 6' 30" | 68 |
| V 64 | 4' 48" | 8' | 8' 54" | 5' 30" | 50 |
| V 65 | 6' 15" | --- | 8' 15" | 6' 30" | 77 |

Nikotinsäure + Heparin ( 1.000 IE und weniger als 1.000 IE)
2 mg NS / kg KG

osilon-Werkte (Maximal-Amplitude)

| e i t<br>nin.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Heparin-<br>Einheiten |
|---|---|---|---|---|---|
| 7 | 104 | 104 | 85 | 102 | 1.000 |
| 21 | 107 | 82,5 | 72 | 105 | 1.000 |
| 61 | 99 | 82 | 79 | 89 | 600 |
| 62 | 108 | --- | 104 | 100 | 670 |
| 63 | 90 | 67 | 75 | 79 | 680 |
| 64 | 104 | 75 | 95 | 112 | 500 |
| 65 | 86 | 10 | 69 | 104 | 770 |

Thrombin - Zeit
(Sec)

f) Nikotinsäure + Heparin ( 1.000 IE und weniger als 1.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 21 | 37,5 | 43 | 40,5 | 36 | 35,5 |
| V 61 | 30 | 36 | 31 | 30,5 | 29,5 |
| V 62 | 27 | 35 | 31 | 28 | 30 |
| V 63 | 27,5 | 35 | 31 | 29,5 | 28,5 |
| V 64 | 33 | 42 | 40,5 | 35 | 32 |
| V 65 | 30,5 | 39 | 35 | 31 | 31 |

Heparin - Zeit
( sec )

f) Nikotinsäure + Heparin ( 1.000 IE und weniger als 1.000 IE )

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 21 | 220 | 270 | 190 | 187,5 | 183,5 |
| V 61 | -- | 260 | 240 | 216 | 230 |
| V 62 | 166 | 262,5 | 235 | 190 | 170 |
| V 63 | 155 | 180 | 190 | 260 | 170 |
| V 64 | 175 | 240 | 215 | 217 | 240 |
| V 65 | 200 | 240 | 220 | 245 | 183 |

Recalzifizierungs-Zeit
(sec )

f) Nikotinsäure + Heparin (1.000 IE und weniger als 1.000 I

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 21 | 132 | 153 | 135 | 114 | 100 |
| V 61 | 157 | 209 | 252 | 161 | 165 |
| V 62 | 101 | 192 | 150 | 129 | 109,5 |
| V 63 | 116 | 89 | 143 | 146 | 115 |
| V 64 | 119 | 230 | 139 | 120 | 89 |
| V 65 | 121 | 183,5 | 170 | 163 | 120 |

Q u i c k - W e r t
( sec )

Nikotinsäure + Heparin ( 1.000 IE und weniger als 1.000 IE)

| e i t<br>in) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| 21 | 20,4 | 21 | 21,- | 21 | 20,5 |
| 61 | 18 | 18 | 18,8 | 17,5 | 17,6 |
| 62 | 18,25 | 19,4 | 18,3 | 17,1 | 18 |
| 63 | 16,2 | 16,5 | 17 | 16,9 | 16,35 |
| 64 | 18 | 18,25 | 17,8 | 16,95 | 16,6 |
| 65 | 17,5 | 18,6 | 18,9 | 18,5 | 16,8 |

Thrombelastographische Ergebnisse

g) Nikotinsäure + Adrenoxyl ( 1 Amp. à 3 ccm)
2 mg NS / kg KG

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 36 +) | 13' 36" | 11' 15" | 12' 12" | 12' 20" | 30' 15" | 43' 45" | --- |
| V 37 | 15' 6" | 12' 45" | 11' | 15' 15" | 64' | 53' 30" | --- |
| V 39 +) | 12' | 11' 30" | 10' 15" | 12' | 27' | 21' 15" | --- |

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 36 | 5' | 6' 36" | 5' 30" | 4' 6" |
| V 37 | 6' 45" | 9' 18" | 8' | 7' 6" |
| V 39 | 5' | 6' 24" | --- | 5' 27" |

Epsilon-Werte (Maximal-Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 36 | 97 | 35 | 52 | 103 |
| V 37 | 78 | 45 | 41 | 77 |
| V 39 | 88 | 31 | 12 | 90,5 |

+) V 36 und V 39 wurden an der gleichen Versuchsperson ausgeführt.

Thrombin-Zeit
(sec)

l) Nikotinsäure + Adrenoxyl ( 1 Amp. à 3 ccm)

| . e i t<br>min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| 36 | 27,5 | 26 | 29 | 28 | 31,5 |
| 37 | 27 | 28 | 28 | 28,5 | 27,5 |
| 39 | 28 | 27,5 | 29,5 | 29 | 27,5 |

Heparin - Zeit
(sec)

g) Nikotinsäure + Adrenoxyl ( 1 Amp. à 3 ccm )

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 36 | 190 | 165 | 165 | 160 | 155 |
| V 37 | 184 | 200 | 200 | 205 | 225 |
| V 39 | 180 | 165 | 175 | 155 | 180 |

Recalzifizierungs-Zeit
(sec)

Nikotinsäure + Adrenoxyl ( 1 Amp. à 3 ccm )

| eit<br>nin) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| 36 | 111 | 106 | 94 | 88 | 95 |
| 37 | 114 | 130 | 109 | 102 | 120 |
| 39 | 127 | 120 | 100 | 62 | 66 |

Quick - Wert
( sec )

g) Nikotinsäure + Adrenoxyl ( 1 Amp. à 3 ccm)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 36 | 18 | 17,5 | 17 | 16 | 15,5 |
| V 37 | 17,5 | 17 | 18 | 16,7 | 17,2 |
| V 39 | 19 | 18 | 16,7 | 16,5 | 15,2 |

Thrombelastographische Ergebnisse

) Adrenoxyl + Heparin (Heparin 2.000 IE) +)

' - Werte

| e i t min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| 40 | 14' 20" | 48' 24" | 29' 30" | 18' 39" |

- Werte

| e i t min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| 40 | 4' | 29' 55" | 19' | 10' 6" |

psilon - Werte () Maximal Amplitude)

| e i t min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| 40 | 100 | 67 | 56 | 92 |

) vergl. hierzu V 27 (2.100 IE Heparin)
(gleiche Versuchsperson)

Thromoin-Zeit
( sec )

h) Adrenoxyl + Heparin ( Heparin 2.000 IE)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 40 | 30 | 80 | 73 | 55,5 | 31 |

Heparin-Zeit
( sec )

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 40 | 190 | 310 | 295 | 250 | 240 |

Recalzifizierungs-Zeit
( sec )

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 40 | 112 | 255 | 225 | 280 | 86 |

Quick - Wert
( sec )

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 40 | 18,3 | 21 | 20,5 | 19,5 | 16,5 |

Thrombelastographische Ergebnisse

*) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 IE
2 mg NS / kg KG Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm)

- Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 13' 15" | 30' 30" | 13' | 14' 42" | gr. l. 200 | gr. l. 200 | --- |
| 31 | 11' 18" | 27' 54" | 23' 58" | 18' 15" | 30' | 101' 45" | --- |
| 32 | 11'24" | 63' 30" | 21' 16" | 15' 30" | 125' 30" | 115' 30" | --- |
| 46 | 17' 12" | 83' 15" | 32' 52" | 25' 30" | --- | --- | --- |
| 48 | 18' 15" | 117' | 54' 30" | 19' 54" | --- | --- | --- |
| 54 | 12' 30" | 76' 50" | 47' | 14' 50" | --- | --- | --- |
| 55 | 18' 7" | 264' | 80' | 33' 24" | 700' | 311' 30" | Ampl. nach 22 h 6,5 mm |
| 56 | 14' 30" | 37' 15" | 38' 43" | 15' 27" | 18' | 25' 30" | 114' |

:) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 IE
2 mg NS / kg KG Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm)

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Heparin Einheiten |
|---|---|---|---|---|---|
| V 30 | 3'30" | 14' 54" | 9' 24" | 4' 54" | 2.040 |
| V 31 | 4'18" | --- | 13' | 8' 6" | 2.100 |
| V 32 | 4'30" | --- | 15' 15" | 6' | 1.800 |
| V 46 | 5'30" | 46' 45" | 17' 15" | 10' 21" | 1.720 |
| V 48 | 3'30" | ---- | 42' 54" | 8' 45" | 1.980 |
| V 54 | 4'18" | 30' 45" | 21' 45" | 7' 30" | 2.100 |
| V 55 | 6'54" | --- | 49' 30" | 15' | 2.010 |
| V 56 | 5'30" | --- | --- | 5' 45" | 1.800 |

...ikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 IE
... mg NS / kg KG Adrenoxyl 1 Amp. à 2 ccm)

...silon - Werte (Maximal Amplitude)

| ... t (n) | 0 | 10 | 20 | 30 | Heparin Einheiten |
|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 132 | 67 | 80 | 130 | 2.040 |
| 31 | 113 | 3,5 | 54 | 102 | 2.100 |
| 32 | 115,5 | 9 | 49,5 | 104 | 1.800 |
| 44 | 90 | 58 | 59 | 77 | 1.720 |
| 48 | 103 | 6 | 54 | 101 | 1.980 |
| 54 | 109 | 45 | 72 | 133 | 2.100 |
| 55 | 87 | 5 | 24,5 | 70 | 2.010 |
| 56 | 113 | 2 | 3 | 100 | 1.860 |

Thrombin - Zeit
( sec )

i) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 IE
Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 30 | 35 | 72 | 72 | 57 | 39 |
| V 31 | 28 | 78,5 | 65 | 61 | 44 |
| V 32 | 30 | 79 | 72 | 58 | 35 |

Heparin - Zeit
( sec )

i) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 IE
Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 30 | 167 | 270 | 370 | 272 | 290 |
| V 31 | 250 | 300 | 280 | 280 | 220 |
| V 32 | 213 | 310 | 300 | 270 | (390) |

Recalzifizierungs-Zeit
( sec )

i) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 IE
Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 30 | 59 | 290 | 255 | 288 | 245 |
| V 31 | 123 | 390 | 340 | 250 | 233 |
| V 32 | 121 | 336 | 376 | 267 | 282 |

Quick - Wert
( sec )

i) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin mehr als 1.000 IE
Adrehoxyl 1 Amp. à 3 ccm)

| Zeit ( min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 30 | 18 | 21,5 | 20,5 | 20,5 | 22 |
| V 31 | 20 | 23 | 22,5 | 21,5 | 21,5 |
| V 32 | 20,5 | 23 | 21,4 | 20,7 | 21 |

Thrombelastographische Ergebnisse

k) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin weniger als 1.000 IE
2 mg NS kg/KG Adrenoxyl 1 Amp. á 3 ccm)

r-Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 28 | 6' 30" | 19' 24" | 12' 30" | 12' 22" | 138' 30" | 120' 30" | 334' 30" |
| V 29 | 13' 6" | 16' 18" | 14' 24" | 11' 46" | 45' 15" | 41' 15" | 650' |
| V 50 | 10' 24" | 10' | 12' 24" | 10' 40" | 87' 45" | 43' | --- |
| V 53 +) | 13' 45" | 15' | 16' 20" | 11' 45" | 173' 30" | 90' 15" | --- |

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| V 28 | 6' 42" | 9' 9" | 6' 6" | 4' 30" | 825 |
| V 29 | 4' 39" | 9' 18" | 7' | 4' 54" | 770 |
| V 50 | 6' 39" | 8' 15" | 6' 6" | 5' 30" | 720 |
| V 53 +) | 4' 45" | 5' 36" | 5' 39" | 6' | 660 |

+) statt 2 mg NS/ kg KG nur 0,8 mg NS/kg KG

Thrombelastographische Ergebnisse

) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin weniger als 1.000 IE
2 mg NS / kg KG Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm

psilon -Werte (Maximal-Amplitude)

| e i t min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| 28 | 109 | 73 | 87 | 100 | 825 |
| 29 | 93 | 30,5 | 43,5 | 91 | 770 |
| 50 | 108 | 68 | 48 | 113 | 720 |
| 53 +) | 113 | 108 | 95 | 110 | 660 |

) statt 2 mg NS/kg KG nur 0,8 mg NS/kg KG

Thrombin - Zeit
( sec )

k) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl ( Heparin weniger als 1.000 IE
Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 28 | 28,5 | 33,5 | 30,5 | 28,5 | 27,5 |
| V 29 | 26,5 | 37,5 | 33 | 31,5 | 30 |
| V 50 | 29,75 | 35 | 31 | 33,5 | 28 |
| V 53 | 29 | 35 | 36,5 | 29 | 32,5 |

Heparin-Zeit
(sec)

k) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin weniger als 1.000 IE
Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 28 | 180 | 248,5 | 242 | 165 | 184 |
| V 29 | 210 | 240 | 312 | 240 | 205 |
| V 50 | 225 | 250 | 210 | 250 | 205 |
| V 51 | 192 | 235 | 195 | 242,5 | 195 |

Recalzifizierungs-Zeit
( sec )

k) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin weniger als 1.000 IE
Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 28 | 77 | 134,5 | 167 | 139,5 | 103,5 |
| V 29 | 108 | 150 | 146 | 126,5 | 121 |
| V 50 | 106 | 171 | 131,5 | 135 | 104,5 |
| V 53 | 118 | 140 | 105 | 94 | 117 |

Quick-Wert

( sec )

k) Nikotinsäure + Heparin + Adrenoxyl (Heparin weniger als 1.000 IE
Adrenoxyl 1 Amp. à 3 ccm

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|
| V 28 | 15,5 | 16 | 17 | 16 | 16 |
| V 29 | 19,3 | 17,9 | 18,6 | 18 | 17 |
| V 50 | 16,6 | 18 | 17,4 | 18,55 | 16,3 |
| V 53 | 17,45 | 17,15 | 18,45 | 16,55 | 17,52 |

Gegenüberstellungvon Mehrfach-Versuchen

an der gleichen Versuchsperson

(I)

Thrombelastographische Ergebnisse

Die Versuche 22 bis 25 liessen uns eine Beeinflussung der Heparin-Wirkung durch dieNikotinsäure im Sinne einer Potenzierung vermuten. Die Ergebnisse von Injektionen mit gleichen Mengen Heparin mit und ohne Nikotinsäure werden einander gegenüber gestellt.

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| V 26 | 13' 54" | 26' 15" | 23' 45" | 8' 24" | 2.000 |
| V 30 | 13' 15" | 30' 30" | 13' | 14' 42" | 2.040 (+ NS + Adrenoxyl) |
| V 27 | 13' 45" | 71' 45" | 29' | 17' 4" | 2.100 |
| V 31 | 11' 18" | 27' 54" | 23' 58" | 18' 15" | 2.100 (+ NS + Adrenoxyl) |
| V 33 | 13' 18" | 22' 30" | 17' 30" | 14' 25" | 1.800 |
| V 32 | 11' 24" | 63' 30" | 21' 16" | 15' 30" | 1.800 (+ NS + Adrenoxyl) |

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| T 26 | 4' | 17' 45" | 14' 42" | 8' 9" | 2.000 |
| T 30 | 3' 30" | 14' 54" | 9' 24" | 4' 54" | 2.040 (+ NS + Adrenoxyl) |
| T 27 | 4' 27" | 32' | 17' | 7' 42" | 2.100 |
| T 31 | 4' 18" | --- | 13' | 8' 6" | 2.100 (+ NS + Adrenoxyl) |
| T 33 | 5' | 12' 15" | 8' 48" | 5' 30" | 1.800 |
| T 32 | 4' 30" | --- | 15' 15" | 6' | 1.800 (+ NS + Adrenoxyl) |

Epsilon-Werte (Maximal-Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| T 26 | 125 | 62 | 82 | 98 |
| T 30 | 132 | 67 | 85 | 130 |
| T 27 | 112 | 55,5 | 78 | 96 |
| T 31 | 113 | 3,5 | 54 | 102 |
| T 33 | 109 | 100 | 104 | 110 |
| T 32 | 115 | 9 | 49,5 | 104 |

Gegenüberstellung verschiedener Injektionen

an der gleichen Versuchsperson

(II)

Thrombelastographische Ergebnisse

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 41 +) | 12' 10" | 9' 15" | 4' 51" | 4' 45" | --- | 230' | --- |
| V 49 | 14' 16" | 15' 18" | 12' 42" | 13' 32" | 74' 24" | 55' | 930' |
| V 53 | 13' 45" | 15' | 16' 20" | 11' 45" | 173' 30" | 90' 15" | --- |
| V 59 | 17' 30" | 5' 5" | 12' 5" | 11' 50" | 135' | 111' 30" | --- |
| V 65 | 14' 30" | 16' 40" | 15' 30" | 4' | 39' 30" | 103' | --- |
| V 29 | 13' 6" | 16' 18" | 14' 24" | 11' 46" | 45' 15" | 41' 15" | 650' |
| V 1 | 13' 30" | 10' | 11' 24" | 10' 45" | 139' | 777' | --- |
| V 21 | 13' 39" | 19' 33" | 17' 6" | 14' 30" | 130' 30" | 107' 54" | --- |
| V 50 | 10'24" | 14' | 12' 24" | 10' 40" | 87' 45" | 43' | --- |

+) V 41 , 49 und 53 :statt 2 mg NS / kg KG nur 0, 8 mg NS / kg KG

. - Werte

| e i t<br>min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten<br>Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| 41 | 3' 54" | 3' 48" | 6' | 4' 45" | --- |
| 49 | 4' 45" | 6' 12" | 6' 45" | 4' 30" | 660 |
| 53 | 4' 45" | 5' 36" | 5' 39" | 6' | 660<br>+ 3 ccm Adrenoxyl |
| 59 | 5' | 9' 15" | 5' 30" | 6' 30" | --- |
| 65 | 6' 15" | --- | 8' 15" | 6' 30" | 770 |
| 29 | 4' 39" | 9' 18" | 7' | 4' 54" | 770<br>+ 3 ccm Adrenoxyl |
| 1 | 5' 45" | 5' | 6' 30" | 4' | --- |
| 21 | 5' 24" | 7' 27" | 8' 30" | 5' | 1.000 |
| 50 | 6' 39" | 8' 15" | 6' 6" | 5' 30" | 720<br>+ 3 ccm Adren oxyl |

Epsilon - Werte ( Maximal - Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 41 | 131 | 130 | 117 | 117 |
| V 49 | 114 | 67,5 | 59.5 | 116 |
| V 53 | 113 | 108 | 95 | 110 |
| V 59 | 90 | 72 | 83,5 | 85 |
| V 65 | 85,5 | 10 | 69 | 104 |
| V 29 | 92,5 | 30,5 | 43,5 | 91 |
| V 1 | 114 | 109 | 108 | 124 |
| V 21 | 107 | 82.5 | 72 | 105 |
| V 50 | 108 | 68 | 48 | 113 |

Gegenüberstellung verschiedener Injektionen

an der gleichen Versuchsperson

Thrombelastographische Ergebnisse

r - Werte

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 60 | 12' | 10' 40" | 9' 20" | 11' | 35' | 58' | --- |
| V 64 | 11' 10" | 16' 45" | 16' 45" | 2' 30"(?) | 81' | 187' 30" | --- |

K - Werte

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| V 60 | 4' | 4' 15" | 4' 30" | 4' 25" | --- |
| V 64 | 4' 48" | 8' | 8' 54" | 5' 30" | |

Epsilon--Werte (Maximal-Amplitude

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| V 60 | 116 | 61 | 85 | 108 | |
| V 64 | 104 | 75 | 95 | 112 | |

(weibliche Versuchsperson)

Versuche an der gleichen Versuchsperson

mit Nikotinsäure-Heparin und Nikotinsäure-Heparin-Adrenoxyl

(Heparin mehr als 1.000 IE)

(IV)

Thrombelastographische $E_r$ gebnisse

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 43 | 12' | 31' 45" | 34' 11" | 19' 55" | --- | --- | --- |
| V 46 | 17' 12" | 83' 15" | 32' 52" | 25' 30" | --- | --- | --- |
| V 47 | 12' 10" | 28' 30" | 21' | 12' 20" | 610' | --- | --- |
| V 54 | 12' 30" | 76' 50" | 47' | 14' 50" | --- | --- | --- |
| V 44 | 12' 42" | 30' 30" | 23' | 12' 42" | --- | --- | --- |
| V 48 | 18' 15" | 117' | 54' 30" | 19' 54" | --- | --- | --- |
| V 51 | 6' | 103' | 60' 55" | 25' 5" | --- | --- | --- |
| V 55 | 18' 7" | 364' | 80' | 33' 24" | 700' | 311'30" | Amplitu nach 22 6,5mm |
| V 52 | 16' 20" | 50' | 51' | 21' 35" | 37' 30" | 105' 40" | 361' 30 |
| V 56 | 14' 30" | 37' 15" | 38' 43" | 15' 27" | 18' | 25' 30" | 114' |

K - Werte

| eit min) | 0 | 10 | 20 | 60 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|
| 43 | 5' 24" | 15' 39" | 15' | 7' 30" | 1.720 |
| 46 | 5' 30" | 46' 45" | 17' 15" | 10' 21" | 1.720 + 3 ccm Adrenoxyl |
| 47 | 3' 54" | 18' | 11' | 3' 57" | 2.100 |
| 54 | 4' 18" | 30' 45" | 21' 45" | 7' 30" | 2.100 + 3 ccm Adrenoxyl |
| 44 | 3' 51" | 25' 15" | 12' 30" | 5' 39" | 1.980 |
| 48 | 5' 30" | --- | 42' 54" | 8' 45" | 1.980 + 3 ccm Adrenoxyl |
| 51 | 8' 30" | --- | 27' 15" | 13' 24" | 2.010 |
| 55 | 6' 54" | --- | 49' 36" | 15' | 2.010 + 3ccm Adrenoxyl |
| 52 | 5' 9" | --- | --- | 8' 24" | 1.860 |
| 56 | 5' 30" | --- | --- | 5' 45" | 1.860 + 3 ccm Adrenoxyl |

Epsilon - Werte ( Maximal - Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 43 | 89 | 56 | 61,5 | 79 |
| V 46 | 89,5 | 58 | 59 | 77 |
| V 47 | 108 | 67 | 60 | 106 |
| V 54 | 109 | 45 | 72 | 133 |
| V 44 | 89 | 56 | 62 | 79 |
| V 48 | 103 | 6 | 54 | 101 |
| V 51 | 100 | --- | 48 | 85 |
| V 55 | 87 | 5 | 26,5 | 70 |
| V 52 | 104 | 0,5 | 20 | 96 |
| V 56 | 113 | 2 | 3 | 100 |

Thrombelastographische Ergebnisse

a) Nikotinsäure ( 2mg NS / kg KG)

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | 13' 30" | 12' 40" | 12' 50" | 14' 10" | 10' 10" | 14' 35" | 12' 25" | 1.200' | --- | --- |
| V 68 | 15' 27" | 12' 45" | 12' 30" | 11' 45" | 13' 23" | 13' 38" | --- | 880' (10min.) | 434 ( 15min) | 948 (20min.) |
| V 69 | 15' 40" | 14' 2" | 14' 30" | 13' 25" | 13' 35" | 12' 30" | 10' 12" | 206' 30" | 960' | --- |
| V 70 | 15' 15" | 11' 28" | 11' 39" | 10' 45" | 11' 30" | 7' (?) | 14' 54" | 68' 45" | 169' | 396= |
| V 71 | 7' 45" | 10' 33" | 11' 48" | 8' 24" | 10' 30" | 11' 10" | 12' 48" | --- | --- | --- |

K - Werte

Lys

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | 4' | 4' 30" | 6' | 4' | 4' | 4' | 4' 30" |
| V 68 | 6' 30" | 6' 30" | 5' | 6' 30" | 6' | 5' | --- |
| V 69 | 5' 30" | 6' 15" | 6' | 5' | 5' 30" | 5' 30" | 7' 54" |
| V 70 | 6' | 5' 30" | 6' | 5' | 4' | 6' 30" | 5' 30" |
| V 71 | 5' 45" | 5' | 4' 45" | 4' 27" | 4' 24" | 4' 30" | 5' 15" |

Epsilon-Werte (Maximal-Aplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | 127 | 107 | 122 | 113 | 119 | 108 | 117 |
| V 68 | 85 | 87 | 96 | 89 | 85 | 98 | --- |
| V 69 | 89 | 80, 5 | 80, 5 | 85 | 85 | 85 | 85 |
| V 70 | 96 | 79 | 85 | 92 | 104 | 100 | 94 |
| V 71 | 113 | 113 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |

## Plattentest nach A s t r u p

Lyse-Höfe mit Plasma nach Nikotinsäure

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen mit der Standardplatte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte.

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| V 68 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | --- | 49 | --- | --- | --- | --- | --- |
| V 69 | --- | 91 | --- | --- | --- | --- | --- |
| | --- | 55 | 40,5 | --- | --- | --- | --- |
| V 70 | --- | 121 | 66,5 | --- | --- | --- | --- |
| | --- | 64 | 51, - | 37,8 | --- | --- | --- |
| V 71 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

Fibrin-Plattentest nach Astrup

Lyse-Höfe mit Euglobulinen (2 mg NS/kg KG)

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen mit der Standard-Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte.

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | 102,5 | 121 | 149,25 | 117,6 | 94 | 67,25 | 39 |
| | 47,7 | 49 | 49,3 | 45,9 | 49 | 39,7 | --- |
| V 68 | 120,5 | 154 | 114,15 | 74 | 81 | 50 | 51,8 |
| | 63,55 | 63,25 | 57,8 | 53,3 | --- | --- | --- |
| V 69 | 41,7 | 167 | 151,5 | 123 | 55 | 52,2 | 51,9 |
| | --- | 55 | 60,5 | 53,1 | --- | --- | --- |
| V 70 | --- | 131,5 | 112,5 | 86 | --- | --- | --- |
| | --- | 45 | 49 | 48 | --- | --- | --- |
| V 71 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | --- | --- | --- | | --- | --- | --- |

## Fibrin - Plattentest nach Astrup

die obere Zahl entspricht der Ergebnissen mit der Standard-Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte

Plasminogen-Konzentration
(2 mg NS / kg KG)

| Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | 134,5 | 139 | 95,75 | 138,15 | 148,1 | 177 | 212,25 |
| | 13 | 9,75 | 5,45 | 14,1 | 7,2 | 24,55 | 38 |
| V 68 | 31,8 | 35 | 32,1 | 77 | 102,75 | 110,65 | 104,2 |
| | 30,45 | 30,65 | 9,2 | 25,5 | 27,75 | 30,8 | 45 |
| V 69 | 218,3 | 113,5 | 89,5 | 138 | 184 | 195 | 188 |
| | 37 | 26 | 2,5 | 14,2 | 27 | 23,3 | 37 |
| V 70 | 100 | 50 | 37,5 | 59,5 | 107 | 101,5 | 90 |
| | 15 | 5,6 | 0 | 5,2 | 13 | 14,6 | 13 |
| V 71 | 88 | 85 | 72 | 68 | 74 | 76 | 80,4 |
| | 12,3 | 13 | 7 | 10,3 | 11 | 12,5 | 2,5 (?) |

b) Nikotinsäure + Heparin (weniger als 1.000 IE)
2 mg NS / kg KG

Epsilon-Werte (Maximal - Amplitude)

| Zeit (min). | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 72 | 100 | 77 | 80,5 | 87 | 95 | 102 | 104 | 650 |
| V 74 | 106 | 91 | 92 | 100 | 103 | 99 | 96 | 810 |
| V 75 | 89 | 79 | 87 | 87 | 93 | 87 | 92 | 640 |
| V 76 | 85 | 65,5 | 87 | 90,5 | 80.5 | 99 | 92 | 630 |
| V 78 | 80,5 | 87 | 81 | 70,5 | 75 | 80,5 | 85 | 740 |
| V 79 | --- | --- | --- | | | | --- | |
| V 80 | 82 | 47 | 60,5 | 79 | 67 | 99 | 82 | 800 |
| V 81 | 83,5 | 41 | 72 | 70,5 | 106 | 75 | 89 | 650 |
| V 82 | 96 | 42 | 73,5 | 80,5 | 90.5 | 85 | 92 | 675 |
| V 83 | 102 | 73,5 | 100 | -- | 113 | 85 | 100 | 680 |
| V 84 | 94 | 80,5 | 77 | --- | 83,5 | 6 8,5 | 75 | 750 |

## Plattentest nach Astrup

Lyse-Höfe mit Plasma nach Nikotinsäure + Heparin
( 2 mg NS / kg KG)

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen m[illegible] der Standardplatte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 72 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 650 |
| | --- | --- | --- | --- | --- | --- | -- | |
| V 74 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 810 |
| | --- | --- | --- | -- | --- | --- | --- | |
| V 75 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 640 |
| | -- | --- | --- | 36,0 | --- | --- | --- | |
| V 76 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 630 |
| | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |
| V 78 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 740 |
| | --- | 49 | 39 | 54,8 | 56,2 | 54,8 | -- | |
| V 79 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | --- | --- | sehr feiner Hof | --- | --- | --- | --- | |
| V 80 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 800 |
| | --- | 56,2 | 50,4 | 49 | 47,6 | --- | --- | |
| V 81 | --- | --- | --- | -- | --- | --- | --- | 650 |
| | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |

## Plattentest nach A s t r u p

Lyse-Höfe mit Plasma nach Nikotinsäure + Heparin
( 2 mg NS / kg KG

die obere Zahl entspricht den E. gebnissen mit der Standard-Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 82 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 675 |
| | --- | leichter Hof | --- | --- | --- | --- | --- | |
| V 83 | --- | 51, 9 | --- | --- | --- | --- | --- | 680 |
| | --- | 51, 8 | 48, 3 | 47, 6 | --- | --- | --- | |
| V 84 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 750 |
| | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |

Lyse-Höfe mit Euglobulinen nach Nikotinsäure + Heparin

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen mit der Standard-Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 72 | 64,1 | 64 | 64 | 62,5 | 63,7 | 64,1 | 64 | 650 |
| | 38,5 | 48,3 | 38,5 | 39,7 | 37,2 | 0 | 39,7 | |
| V 74 | --- | 67 | 57,8 | 36.6 | --- | -?- | --- | 810 |
| | --- | 47,6 | 45,6 | 36,6 | (36,6) | --- | --- | |
| V 75 | --- | 49 | 49 | 78,4 | 42,25 | 36,6 | --- | 640 |
| | 45 | 36,6 | 37,25 | 49 | 41 | 36,6 | (36,6) | |
| V 76 | 146,2 | 84,7 | 118,5 | 100 | --- | -?- | --- | 630 |
| | 56,2 | 47,6 | 47,6 | 49 | 50 | 50 | 47,6 | |
| V 78 | 64 | 81 | 65,7 | 65,7 | 57,8 | 64 | --- | 740 |
| | 43,5 | 43,5 | 43,5 | 46,3 | 45,5 | 47,6 | --- | |
| V 79 | 81 | 108 | 100 | 96,2 | 98 | 108 | 64 | |
| | sehr feiner | 44,9 | 46,2 | 41 | 39,8 | -?- | sehr feiner Hof(?) | |
| V 80 | 70,8 | --- | 148,5 | 110 | 121 | 90,4 | --- | 800 |
| | 49 | --- | 51,9 | 51,9 | 46,3 | 48,4 | sehr feiner Hof | |
| V 81 | 101 | 144 | 141,6 | 116 | 118,5 | 81 | 102 | 650 |
| | 50,5 | 62,5 | 51,9 | 47 | 51,9 | 50,5 | 41 | |

## Plattentest nach A s t r u p

Lyse-Höfe mit Euglobulinen nach Nikotinsäure + Heparin

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen mit der Standard-Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte

| Z e i t (min.) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 82 | 126,2 | 169 | 134 | 127 | 102 | 100 | 106 | 675 |
| | 49 | 43,5 | 50,4 | 49 | 49 | 49 | 47,6 | |
| V 83 | 118,5 | 201,5 | 185 | 141,7 | 134,2 | 104 | 100 | 680 |
| | 46,3 | 51,1 | 49 | 44,9 | 56,25 | 46,3 | 46,3 | |
| V 84 | 83 | 74 | 90,2 | 84,8 | --- | 88,4 | --- | 750 |
| | 46,2 | 41 | 43,5 | 45 | --- | 47,6 | --- | |

Plattentest nach A s t r u p

Plasminogen-Konzentration

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen mit der Standard-Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte

| Z e it (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 72 | 145,9<br>10,1 | 179,25<br>1,3 | 150,5<br>10,5 | 164<br>9,3 | -?-<br>11,8 | 160,8<br>13 | 161<br>15,9 |
| V 74 | 184<br>25,75 | 146<br>10,2 | 158,2<br>16,4 | 185,4<br>24,2 | 189<br>15,4 | 189<br>2 8 | 183<br>20,2 |
| V 75 | 161<br>. 14,25 | 139,8<br>23.9 | 147<br>19 | 123,1<br>15 | 157,75<br>16,8 | 159,4<br>22,4 | 157<br>27,4 |
| V 76 | 169,8<br>14,5 | 168,3<br>20,4 | 170,5<br>19,6 | 216<br>13,5 | 212<br>22 | 223<br>24 | 226<br>28,4 |
| V 78 | 255<br>6,8 | 90,5<br>22,2 | 118,7<br>14,3 | 103,3<br>4,0 | -?-<br>3,45 | 132<br>4,3 | 160<br>29 |
| V 79 | 147<br>25 | 96,5<br>7,9 | 130<br>7 | 131,8<br>19 | 121<br>12,1 | 88<br>28 | 132<br>20,2 |
| V 80 | 167<br>11 | -?-<br>-?- | 47,5<br>12,1 | -?-<br>7,3 | 101<br>17,7 | 134,6<br>15,6 | 174<br>18,9 |
| V 81 | 155<br>15,3 | 75<br>22,1 | 114,4<br>13,9 | 183<br>17 | 160<br>13,9 | 1 44<br>30,5 | 148<br>23 |

## Plattentest nach A s t r u p

Plasminogen-Konzentration

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 82 | 129, 8 | 106, 2 | 145 | 129 | 154 | 150 | 160 |
| | 14, 2 | 8, 4 | 16, 8 | 13, 5 | 12 | 5, 8 | 16, 4 |
| V 83 | 173, 5 | 143, 5 | 110, 5 | 153, 3 | 164, 8 | 188 | 230 |
| | 33, 9 | 16, 9 | 3, 65 | 8, 3 | 3, 75 | 1 6, 1 | 25, 9 |
| V 84 | 170 | 198 | 149, 8 | 152, 2 | [illegible] | 218, 6 | --- |
| | 21 | 8 | 14, 35 | 16 | --- | 2 3, 2 | --- |

Gegenüberstellung von zwei Versuchen an der gleichen Versuchsperson
mit zweimaliger Injektion von Nikotinsäure bzw. Nikotinsäure+Heparin
innerhalb ~~xxx~~ einer Stunde
(genau 60 min. nach der 1. Injektion wurde die gleiche Dosis verabreicht)

Thrombelastographische Ergebnisse

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | 70 | 80 | 120 | Lyse-Zeit (min) 10 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 66 | 13' | 13' 45" | 14' 45" | 13' | 14' | 11' 30" | 14' 45" | --- | 1.030' |
| V 73 | 13' 45" | 20' 42" | 21' 10" | 12'56" | 20' 48" | 7' 16" | 13' | 194' | --?-- |

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | 70 | 80 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 66 | 5' 15" | 5' 27" | 5' 27" | 5' 6" | 4' 51" | 6' 3" | 5' 27" | |
| V 73 | 5' | 9' | 8' 45" | 4' 30" | 8' | 6' 30" | 5' 30" | 700 |

Elastizitäts-Werte (Maximal-Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 | 70 | 80 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 66 | 106 | 100 | 98 | 110 | 106 | 98 | 106 | |
| V 73 | 113 | 82 | --- | 115 | 100 | 94 | 113 | 700 |

Gegenuberstellung von zwei Versuchen an der gleichen Versuchsperson
mit zweimaliger Injektion von Nikotinsäure bzw. Nikotinsäure+Heparin
innerhalb einer Stunde
(genau 60 min. nach der 1. Injektion wurde die gleiche Dosis verabreicht)

Fibrin-Plattentest nach A s t r u p

Lyse-Höfe mit Plasma

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen mit der Standard-Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte.

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 70 | 80 | 90 | 120 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 66 | --- | --- | 50 | 48,1 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | --- | 37,8 | 53,2 | 51,8 | 37,2 | --- | --- | --- | --- | --- |
| V 73 | --- | -?-- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | --- | 49 | 46,3 | 37,3 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

Lyse-Höfe mit Euglobulinen

| Z e i t (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 70 | 80 | 90 | 120 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 66 | 134,4 | 142,5 | 162,5 | 175,5 | 122 | 115 | 59,4 | 80 | 58,75 | 74,-- |
| | 52,25 | 53,2 | 56,2 | 57,15 | 69 | 64 | 45,9 | 43,8 | 45,6 | 47,-- |
| V 73 | --- | 105,5 | 107 | 92 | 64 | 64 | 65 | 42,3 | 46,3 | --- |
| | --- | 53,25 | 50,4 | 49 | 45,6 | 45,5 | 47,6 | 36,6 | 37,5 | --- |

Fibrin-Plattentest nach Astrup

Plasminogen-Konzentration

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 70 | 80 | 90 | 120 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 66 | 155,6 | 144,5 | 128,25 | 97,5 | 130,6 | 141 | 187 | 158,75 | 181,8 | 170,- |
| | 20,8 | 15,4 | 19,2 | 5,25 | 17,6 | 10,5 | 18, | 20,2 | 17,3 | 13,9 |
| V 73 | 191,5 | 112 | 121 | 121 | 161 | 141 | 136 | 158,7 | 169,7 | 162,65 |
| | 25,7 | 6 | 10,5 | 10,2 | 18,4 | 15,5 | 14,9 | 24,1 | 25 | 23,3 |

Gegenüberstellung von zwei Versuchen an der gleichen Versuchsperson
mit Nikotinsäure-Heparin bzw. Nikotinsäure-Heparin-Adrenoxyl

Thrombelastographische Ergebnisse

R - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Lyse-Zeit (min.) 10 | 20 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 80 | 14' 10" | 19' 25" | 17' 18" | 20' | 17' 17" | 13' 30" | 16' 15" | 80' | 223' 30" | 756' 15" |
| V 85 | 13' 15" | 19' 32" | 15' 50" | 14' 18" | 16' | 15' 15" | 10' 20" | 48' 15" | 88' 30" | 214' 30" |

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 80 | 6' 30" | 11' 45" | 11' 15" | 8' 30" | 6' 30" | 5' 15" | 5' | 800 |
| V 85 | 6' 45" | 10' 30" | 8' 6" | 6' 12" | 5' 30" | 6' 30" | 6' 30" | 800 + 3 ccm Adrenoxyl |

Epsilon-Werte (Maximal - Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 80 | 82 | 47 | 60,5 | 79 | 67 | 99 | 82 | 800 |

## Plattentest nach A s t r u p

Gegenüberstellung von zwei Versuchen an der gleichen Versuchsperson
mit Nikotinsäure-Heparin bzw. Nikotinsäure-Heprain-Adrenoxyl

Lyse-Höfe mit Plasma

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen
mit der Standard-Platte, die untere Zahl
denen mit der erhitzten Platte

| PH - Wert der Platte | Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7,8 | V 80 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 800 |
| | | --- | 56,2 | 50,4 | 49 | 47,6 | --- | --- | |
| 7,8 | V 85 | --- | --- | 60 | -- | ---- | --- | --- | 800 + 3 ccm |
| | | --- | 56,2 | 51,9 | 46,4 | --- | --- | --- | Adrenoxyl |
| 7,4 | V 85 | --- | 51,9 | 65,75 | 48,4 | --- | --- | --- | " " " |
| | | --- | 50,5 | 49 | 50,1 | 47,6 (leicht trübe) | --- | --- | |
| 9 | V 85 | --- | 121,5 | 122 | 79,3 | --- | --- | --- | " " " |
| | | --- | 67,2 | 65 | 64 | --- | --- | --- | |

Lyse-Höfe mit Euglobulinen

| $p_H$ - Wert der Platte | Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7,8 | V 80 | 70,8 | --- | 148,5 | 110 | 121 | 90,4 | --- | 800 |
| | | 49 | --- | 51,9 | 51,9 | 46,3 | 48,4 | sehr feiner Hof | |
| 7,8 | V 85 | 134,5 | 193,2 | 171,3 | 174 | 219 | 219 | 132 | 800 + 3 ccm |
| | | 65,7 | 81 | 79,2 | 104 | 53,3 | 53,3 | 64 | Adrenoxyl |
| 7,4 | V 85 | 79,3 | 110 | 100 | 92,2 | 64, . | 73,5 | 53,25 | " " " |
| | | 46,25 | 49 | 47 | 46,3 | 39,7 | sehr dünner Streifen ---- | | |
| 9 | V 85 | 97 | 204,5 | 203 | 171,5 | 92,2 | 84,75 | 52 | " " " |
| | | 50,5 | 55,- | 57,8 | 64 | 49 | 49 | 49 | |

Plasminogen-Konzentration

| $P_H$ - Wert der Platte | Zeit (min.) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7,8 | V 80 | 167 | -?- | 47,5 | -?- | 101 | 134 | 174 | 800 |
| | | 11 | -?- | 12,1 | 7,3 | 17,7 | 15,6 | 18,9 | |
| 7,8 | V 85 | 118,5 | 78,8 | 116,8 | 123,- | 28 | 33,5 | 107 | 800+3ccm |
| | | 26,3 | 5,6 | 9,3 | --- | 22,5 | 15,7 | 17 | Adrenoxyl |
| 7,4 | V 85 | 32,8 | 13,2 | 29 | 56 | 57 | 23 | 177,8 | " " " |
| | | 14,65 | 14,2 | 15,5 | 9,9 | 15 | 24 | 15 | |
| 9 | V 85 | 127 | 71 | 96 | 144,5 | 158,8 | 171,25 | 46 | " " " |
| | | 16,85 | 2,3 | 4,7 | 6,75 | 16,75 | 25 | 15 | |

Thrombelastographische Ergebnisse

Versuche an der gleichen Versuchsperson:

Nikotinsäure + Heparin (2.900 IE) (V 86)

Nikotinsäure + Heparin (1.450 IE) + Adrenxoyl (1 Amp. à 3 ccm) (V 87)

r - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 86 | 11' 30" | 87' | 70' 30" | 28' 30" |
| V 87 | 8' 30" | 33' 15" | 24' 30" | 16' 45" |

K - Werte

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 86 | 7' | -- | 50' | 11' |
| V 87 | 7' 30" | 17' | 11' 45" | 6' |

Epsilon-Werte (Maximal-Amplitude)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 60 |
|---|---|---|---|---|
| V 86 | 100 | 6 | 39 | 96 |
| V 87 | 98 | 61 | 94 | 108 |

Lyse-Zeiten

V 86 : keine Lyse innerhalb 24 Stunden

V 87: 10 min - Wert: 184' 30"
20 min - Wert: 306'

## Fibrin - Plattentest nach Astrup

Versuche an der gleichen Versuchsperson
(Versuche 86 und 87)

Lyse-Höfe mit Plasma

die obere Zahl entspricht den Ergebnissen mit der Standard--Platte, die untere Zahl denen mit der erhitzten Platte.

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 86 | --<br>-- | 43, 5<br>64, - | --<br>72, 4 | 45<br>64 | --<br>-- | --<br>-- | --<br>-- |
| V 87 | --<br>-- | 125, 5<br>74, - | 64, -<br>72, 5 | 50, 5<br>69, - | --<br>-- | --<br>-- | --<br>-- |

Lyse-Höfe mit Euglobulinen

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 86 | 45, 6<br>-- | 144<br>64 | 142<br>56, 2 | 166<br>56, 2 | 112<br>5 1, 8 | 67, 25<br>43, 6 | 74<br>43, 6 |
| V 87 | 116, 5<br>53, 4 | 256<br>60 | 202<br>56, 25 | 203<br>60 | 112<br>4 9 | 61<br>45, 5 | 46, 25<br>39, 75 |

Fibrin - Plattentest nach Astrup

Plasminogen-Konzentration

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 86 | 212,4<br>70,7 | 125<br>3,3 | 138<br>7,3 | 90<br>7,8 | 144<br>15,45 | 207,75<br>20,4 | 192<br>23,65 |
| V 87 | 192,5<br>13,9 | 85<br>2,5 | 132<br>11,1 | 105<br>8 | 194<br>15 | 245<br>21,75 | 271<br>16,45 |

## Leukocyten - Werte

Versuche mit Nikotinsäure

In Klammern der Lymphocyten-Anteil

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | 6.850 (3.200) | 4.850 (3.700) | 7.850 (6.400) | 7.100 (5.900) | 7.000 (4.200) | 7.050 (3.500) | 7.150 (2.140) |
| V 68 | 8.050 (2.170) | 7.300 (2.260) | 7.400 (2.240) | 8.100 (2.430) | 8.500 (2.120) | 8.050 (2.000) | 9.050 (2.080) |
| V 69 | 8.250 (3.300) | 4.700 (2.580) | 6.600 (2.970) | 7.050 (3.450) | 7.350 (3.000) | 7.450 (2.460) | 7.600 (3.950) |
| V 70 | 6.300 (2.960) | 4.500 (2.400) | 3.300 (1.620) | 3.300 (1.250) | 5.600 (2.130) | 5.800 (2.200) | 5.800 (2.600) |

## Leukocyten - Werte

Versuche mit Nikotinsäure und Heparin — in Klammern der Lymphocyten-Anteil

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 72 | 5.900 (2.000) | 4.500 (2.430) | 3.600 (1.500) | 5.300 (1.165) | 7.200 (2.300) | 7.100 (1.380) | 7.600 (1 .970) | 650 |
| V 74 | 6.500 (3.000) | 5.000 (2.100) | 4.300 (1.800) | 4.800 (1.920) | 4.300 (1.160) | 4.500 (1.350) | 6.400 (1.730) | 810 |
| V 75 | 8.700 (2.600) | 6.700 (2.800) | 8.800 (2.640) | --- --- | 6.900 (1.585) | 10.900 (2.600) | 16.100 (2.100) | 640 |
| V 76 | 8.700 (2.870) | 3.300 (0.860) | 5.400 (1.500) | 4.200 (1.260) | --- --- | 9.700 (1.550) | 16.600 (1.280) | 630 |
| V 78 | 7.200 (1.730) | 7.800 (1.950) | 9.000 (3.870) | 6.200 (2.100) | 8.000 (2.000) | 5.100 (0.920) | 6.100 (1.100) | 740 |
| V 79 | 6.450 (2.320) | 4.000 (1.440) | 3.600 (1.300) | 2.900 (1.190) | 7.900 (2.680) | 8.350 (2.500) | 6.700 (2.000) | |
| V 80 | 6.500 (3.180) | 5.500 (4.125) | 3.300 (1.950) | 4.800 (2.500) | 2.000 (?) --- | 4.300 (1.420) | 6.300 (1.575) | 800 |
| V 81 | 5.900 (1.530) | 4.300 (1.030) | 5.600 (1.960) | 5.400 (0.970) | 7.900 (1.820) | 5.900 (1.000) | 6.100 (0.915) | 650 |
| V 82 | 4.700 (1.175) | 3.900 (1.130) | 3.700 (1.000) | 8.600 (2.580) | 7.000 (1.120) | 6.500 (1.170) | 9.500 (2.040) | 675 |
| V 83 | 3.700 (1.000) | 3.100 (1.550) | 3.000 (0.990) | 3.500 (1.360) | 4.800 (1.340) | 5.200 (1.250) | 5.300 (1.110) | 680 |
| V 84 | 5.600 (1.400) | 4.750 (1.800) | 6.000 (2.460) | 4.650 (1.540) | 5.900 (1.360) | 8.900 (2.400) | 8.750 (1.575) | 750 |

## Leukocyten - Werte

Versuche mit Nikotinsäure

(n Klammern der Lymphocyten-Anteil

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 67 | 6.850 (3.200) | 4.850 (3.700) | 7.850 (6.400) | 7.100 (5.900) | 7.000 (4.200) | 7.050 (3.500) | 7.150 (2.140) |
| V 68 | 8.050 (2.170) | 7.300 (2.260) | 7.400 (2.240) | 8.100 (2.430) | 8.500 (2.120) | 8.050 (2.000) | 9.050 (2.080) |
| V 69 | 8.250 (3.300) | 4.700 (2.580) | 6.600 (2.970) | 7.050 (3.450) | 7.350 (3.000) | 7.450 (2.460) | 7.600 (3.950) |
| V 70 | 6.300 (2.960) | 4.500 (2.400) | 3.300 (1.620) | 3.300 (1.250) | 5.600 (2.130) | 5.800 (2.200) | 5.800 (2.600) |

## Leukocyten - Werte

Gegenüberstellung von zwei Versuchen an der gleichen Versuchsperson mit Nikotinsäure-Heparin bzw. Nikotinsäure-Heparin-Adrenoxyl

in Klammern der Lymphocyten-Anteil

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 | Einheiten-Heparin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 80 | 6.500 (3.180) | 5.500 (4.125) | 3.300 (1.950) | 4.800 (2.500) | 2.000 (?) | 4.300 (1.420) | 6.300 (1.575) | 800 |
| V 85 | 5.500 (2.200) | 3.500 (1.820) | 3.700 (2.100) | 3.700 (1.560) | 3.100 (1.360) | 4.500 (1.750) | 5.900 (2.360) | 800 + 3 ccm Adrenoxyl |

## Leukocyten - Werte

Versuche an der gleichen Versuchsperson, (Versuche 86 und 87)

(in Klammern der Lymphocyten-Anteil)

| Zeit (min) | 0 | 10 | 20 | 30 | 60 | 90 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| V 86 | 6.100 (1.650) | 5.200 (2.080) | 8.000 (3.040) | 7.000 (2.100) | 7.550 (1.810) | 6.650 (1.660) | 7.000 (1.680) |
| V 87 | 6.900 (2.420) | 5.800 (2.725) | 3.900 (1.720) | 4.300 (1.120) | 6.100 (2.500) | 6.800 ( 980) | 7.200 (1.150) |

Abb. 1: Fibrin-Platten nach Astrup und Müllertz
Ergebnisse mit Urokinase, ca. 6 Einheiten je Test-Loch (ca. 200 Einheiten/ml) (Standard-Platten und erhitze Platten (untere Hälfte)).
(vergl. S. 15/16)

———— Phosphat-Puffer (nach Sörensen)
-. -. -. -. Phosphat-Puffer (+ Natrium-Citrat (1:1)
- - - - - - Veronal-Puffer
-.. -.. -.. - Veronal-Puffer + Natrium-Citrat (1:1)

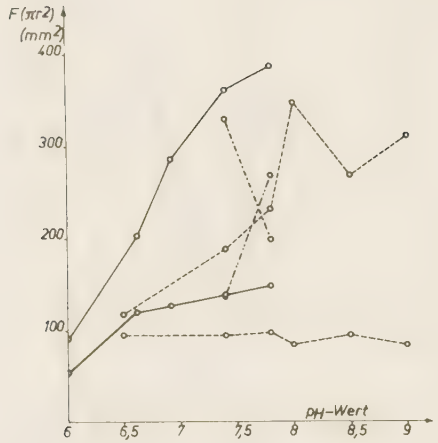


Abb. 2: Fibrin-Platten nach **A s t r u p** und **M ü l l e r t z**
**E**rgebnisse mit Thrombolysin, ca. 500 **E**inheiten je Test-Loch (ca. 16.600 **E**inheiten/ml)
(**S**tandard-Platten und erhitzte Platten (untere Hälfte)). (vergl. **S.** 15/16).

_____ Phosphat-Puffer (nach **S ö r e n s e n**)
-.-.-.-.-. Phosphat-Puffer + Natrium-Citrat (1:1)
- - - - - - Veronal-Puffer
-..-..-..- Veronal-Puffer + Natrium-Citrat (1:1)

Abb. 3: Thrombin-Zeit in verschiedenen Abständen nach Injektion von

_____ Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
- - - - - - Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (weniger als 1.000 I.E.)
..... Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (mehr als 1.000 I.E.)

(Mittelwerte)

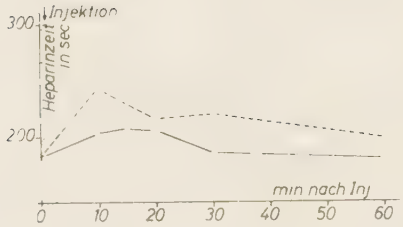


Abb.: 4: Heparin-Zeit in verschiedenen Abständen nach Injektion von

_____ Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
-. -. -. -. -. Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (weniger als 1.000 I. E.)
..... Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (mehr als 1.000 I. E.)
(Mittelwerte)

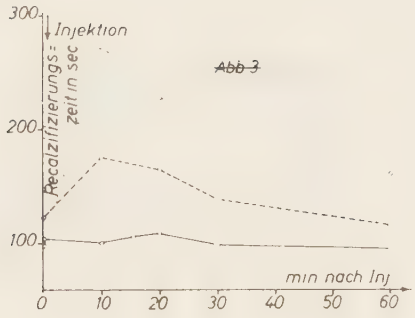


Abb. 5 : Recalcifizierungszeit in verschiedenen Abständen nach Injektion von

———— Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
---------- Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (weniger als 1.000 I. E.)
..... Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (mehr als 1.000 I. E.)

(Mittelwerte)

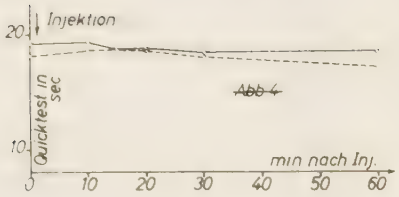


Abb. 6: Quickwert in verschiedenen Abständen nach Injektion von

_____ Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
- - - - - - - - - - Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (weniger als 1.000 I. E.)

(Mittelwerte)

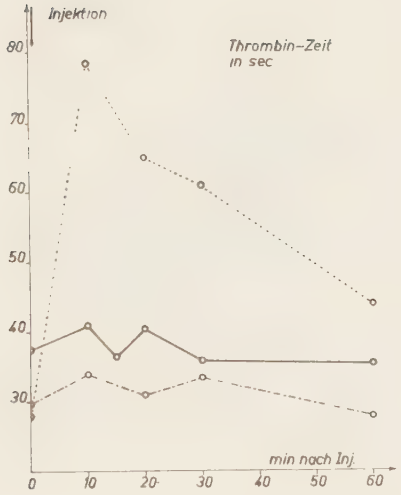


Abb. 7: Thrombin-Zeit in verschiedenen Abständen nach Injektion von

———— Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (1.000 I. E.)

..... Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (2.100 I. E.) + Adrenoxyl (3 ccm)

-. -. -. -. -. Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin ( 720 I. E.) + Adrenoxyl (3 ccm)

(Einzelversuche an gleicher Versuchsperson)

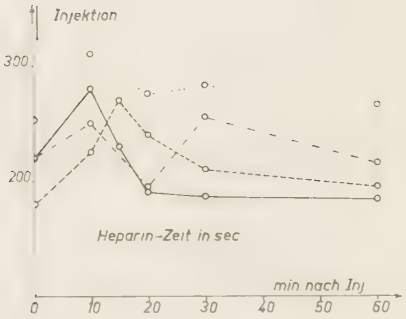


Abb. 8: Heparin-Zeit in verschiedenen Abständen nach Injektion von

- - - - - - Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
——— Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (1.000 I. E.)
..... Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (2.100 I. E.) + Adrenoxyl (3 ccm)
-.-.-.-.-. Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin ( 720 I. E.) + Adrenoxyl ( 3 ccm)

(Einzelversuche an gleicher Versuchsperson)

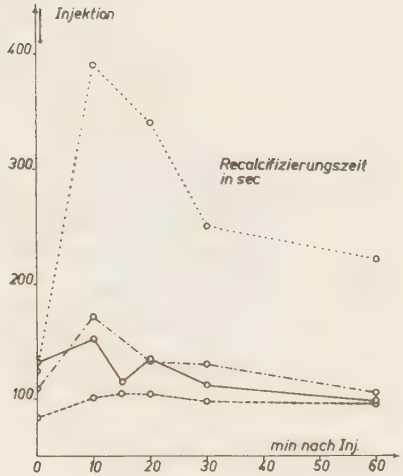


Abb. 9: Recalcifizierungszeit in verschiedenen Abständ nach Injektion von

- - - - - - Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
———— Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (1.000 I.E.)
..... Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (2.100 I.E.) + Adrenoxyl (3 ccm)
-.-.-.-.-. Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin ( 720 I.E.) + Adrenoxyl (3 ccm)

(Einzelversuche an gleicher Versuchsperson)

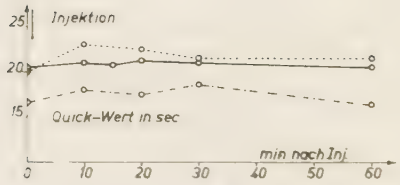


Abb. 10: Quick-Wert in verschiedenen Abständen nach Injektion von

———— Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (1.000 I. E.)

..... Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (2.100 I. E.) + Adrenoxyl (3 ccm)

-.-.-.-.-. Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin ( 720 I. E.) + Adrenoxyl (3 ccm)

(Einzelversuche an gleicher Versuchsperson)

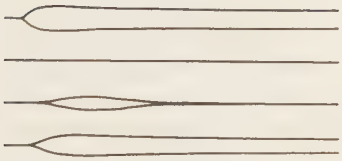

Abb. 11: Thrombelastogramm-Reihe
von oben nach unten vor 10, 20 und 60 min nach
der Injektion von Nikotinsäure (2 mg/kg KG) und
Heparin (2.250 I.E.)
(vergl. S. 25)

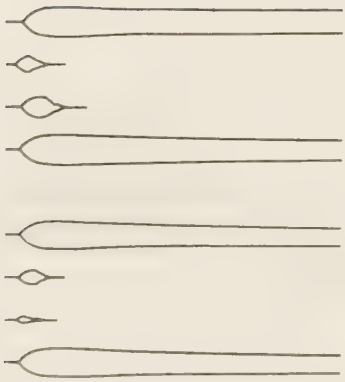

Abb. 12: Thrombelastogramm-Reihen
von oben nach unten jeweils vor, 10, 20 und 60 min
nach der Injektion von Niktonsäure (2 mg/kg KG) und
Adrenoxyl (3 ccm).
(Versuche an gleicher Versuchsperson)
(vergl. S. 26)
(Zeitlicher Abstand der Kombinations-
Injektionen 48 Stunden)

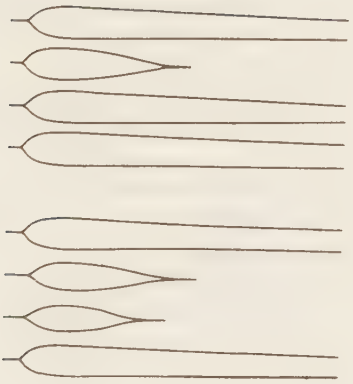

Abb. 13 / I: Thrombelastogramm-Reihen
von oben nach unten jeweils vor, 10, 20 und 60 min nach der Injektion von
Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (1.000 I. E )

Abb. 13 /II: Thrombelastogramm-Reihen nach Injektion von
Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (2.100 I. E.)
+ Adrenoxyl ( 3 ccm)
Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin ( 720 I. E.)
+ Adrenoxyl ( 3 ccm)
(Versuche an gleicher Versuchsperson, vergl. Abb. 17)

(vergl. S. 29)

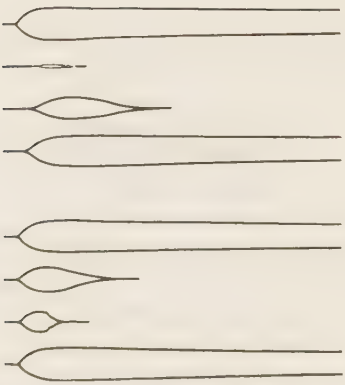

Abb. 13 / II: Thrombelastogramm-Reihen (entspr. Abb. 13 /I)
nach Injektion von
Nikotinsäure ( 2 mg/kg KG) + Heparin (2. 100 I. E
+ Adrenoxyl ( 3 ccm)

Nikotinsäure ( 2 mg/kg KG) + Heparin ( 720 I. E
+ Adrenoxyl ( 3 ccm)

(Versuche an gleicher Versuchsperson)

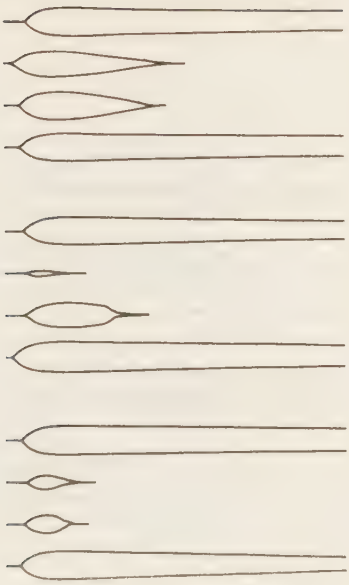

Abb. 14: Thrombelastogramm-Reihen
von oben nach unten jeweils vor, 10, 20, und 60 min nach der Injektion von

Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
Nikotinsäure ( 2 mg/kg KG) + Heparin (770 I. E. )
Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (770 I. E. )
+ Adrenoxyl (3ccm )

Entsprechend Abb. 13 Steigerung der fibrinolytischen Aktivität der Nikotinsäure durch Zugabe von Heparin, bzw. noch deutlichere Steigerung der Fibrinolyse durch gleichzeitige Verabreichung von Nikotinsäure, Heparin und Adrenoxyl.
(Versuche an gleicher Versuchsperson)
(vergl. S. 29)

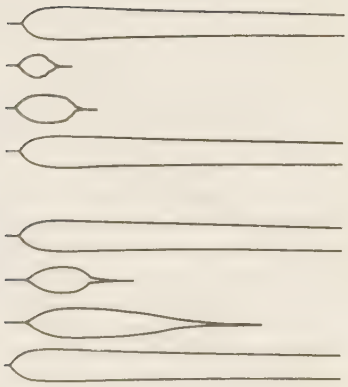

Abb. 15: Thrombelastogramm-Reihen
von oben nach unten jeweils vor, 10, 20 und 60 min nach der Injektion von

Nikotinsäure (2 mg/kg KG)
Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin ( 500 I. E. )

Die Wirkungssteigerung mit Heparin fehlt.
(Versuche an gleicher Versuchsperson, weiblich).

(Vergl. S. 29)

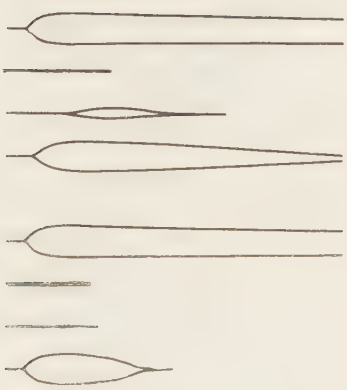

Abb. 16: Thrombelastogramm-Reihen
von oben nach unten vor, 10, 20 und 60 min
nach der Injektion von

Nikotinsäure ( 2 mg/kg KG) + Heparin (1. 860 I. E. )

Nikotinsäure ( 2 mg/kg KG) + Heparin (1. 860 I. E. )
+ Adrenoxyl (3 ccm ).

Steigerung der fibrinolytischen Wirkung der
Nikotinsäure-Heparin-Kombination mit Adrenoxyl.
(Versuche an gleicher Versuchsperson)

(vergl. S. 30)

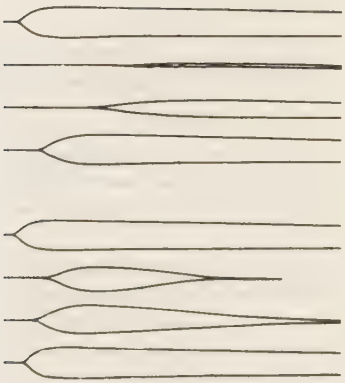

Abb. 17: Thrombelastogramm-Reihen
von oben nach unten jeweils vor, 10, 20 und 60 min nach Injektion von

Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (2.900 I.E.)
Nikotinsäure (2 mg/kg KG) + Heparin (1.450 I.E.)
+ Adrenoxyl (3 ccm)

Fibrinolyse bei geringerer Heparin-Dosis und zusätzlicher Verabreichung von Adrenoxyl.
(Versuche an gleicher Versuchsperson, vergl. Abb. 13 (gleiche Versuchsperson)).

(vergl. S. 36)

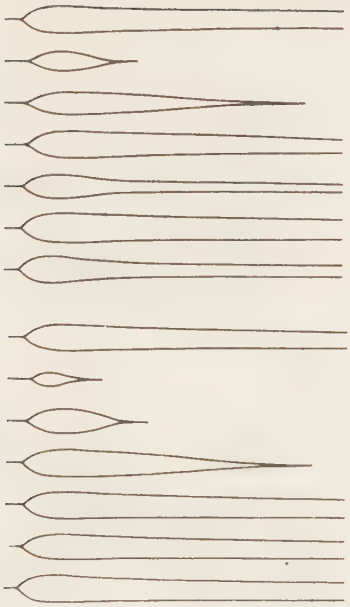

Abb. 18: Thrombelastogramm-Reihen
von oben nach unten jeweils vor, 10, 20, 30, 60, 90, 120 min nach der Injektion von

Nikotinsäure (2mg/kg KG) + Heparin (800 I. E.)
Nikotinsäure (2mg/kg KG) + Heparin (800 I. E.)
+ Adrenoxyl (3 ccm).

Steigerung der fibrinolytischen Wirkung der Nikotinsäure-Heparin-Kombination durch zusätzliche Verabreichung von Adrenoxyl.
(Versuche an gleicher Versuchsperson)

(Vergl. S. 36)

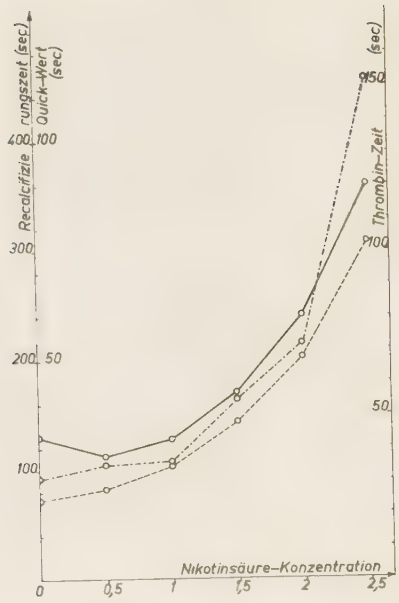


Abb.: 19: In-vitro-Versuch: Verlängerung der Thrombin-, Recalcifizierungs- und Quick-Zeit in Abhängigkeit von steigenden Nikotinsäure-Konzentrationen. (Einzelversuch, Vergl. S. 39)

———— Recalcifizierungszeit
---------- Quick-Zeit
-.-.-.-.-. Thrombin-Zeit

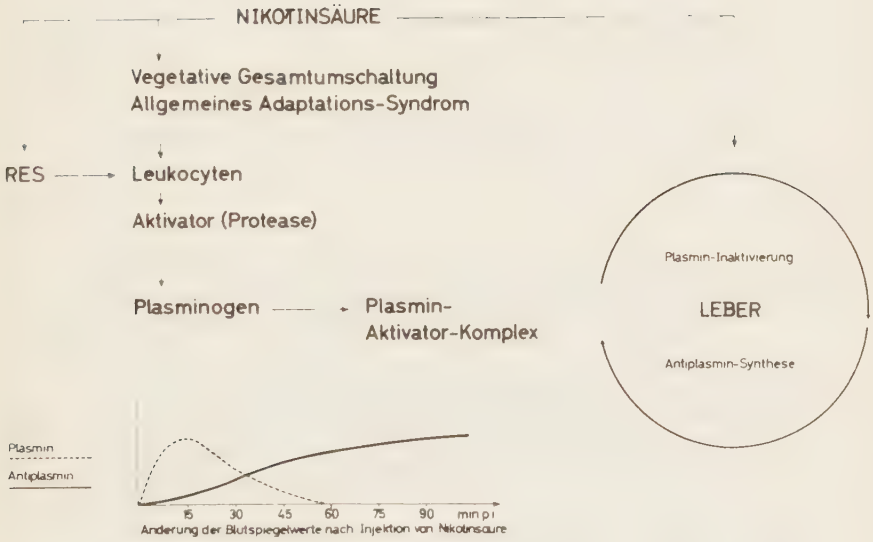


Abb.: 20: Hypothese des Wirkungs-Mechanismus der Nikotinsäure (vergl. S 63/64)

## Lebenslauf

Am 5. Februar 1938 wurde ich als viertes Kind des Ingenieurs Kurt Sellin und seiner Ehefrau Johanna, geb. Luschka, in Hundsdorf / Westerwald, Kreis Montabaur, geboren.

Ab Herbst 1944 besuchte ich in Ulm die Grundschule, von 1948 bis 1950 eine naturwissenschaftlich-neusprachliche Oberschule, das heutige Kepler-Gymnasium, und wechselte im Herbst 1950 auf das altsprachliche Humboldt-Gymnasium über, an dem ich im Frühjahr 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer-Semester 1957 begann ich mit dem Medizin-Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, bestand die Ärztliche Vorprüfung im Herbst 1959 und begann im November 1959 die vorliegende Arbeit, deren experimenteller Teil im Frühjahr 1961 abgeschlossen war.

Die ersten acht Semester studierte ich in Tübingen, im neunten Semester in Hamburg, im zehnten und elften wieder in Tübingen und bestand im Herbst 1962 das Medizinische Staatsexamen.

Dieter Sellin